

THESIS

MUNICH

1966

DIE REIZANTWORT DES OCCIPITALHIRNS
NACH INSIDON

Rudolf Fahlbusch

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus der Nervenlinik der Universität München

Direktor: Professor Dr.Kurt Kolle

DIE REIZANTWORT DES OCCIPITALHIRNS NACH INSIDON

Eine Untersuchung am Menschen
über das Verhalten der Reizantwort
und ihre medikamentöse Beeinflussung
mit Hilfe einer statistischen Mittelwertsmethode

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

RUDOLF FAHLBUSCH

aus

Hannover

Die Arbeit wurde mit Unterstützung der
DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT durchgeführt.

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Dozent Dr. Johann Kugler
Mitberichterstatter: Professor Dr. Kurt Kolle
Dekan: Professor Dr. Rudolf Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 12.7.1966

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	SEITE
I. EINLEITUNG	1
II. PROBLEMSTELLUNG	3
III. METHODE	5
IV. MATERIAL	9
V. ERGEBNISSE	
A. Die Bestimmung der Reizantwort	11
B. 29 Versuche nach INSIDON	15
C. 9 Vergleichsversuche	17
D. Verlaufskontrollen	
in 20'-30' Abständen	22
E. Nebenbefunde	26
VI. DISKUSSION	28
VII. ZUSAMMENFASSUNG	36
VIII. TABELLEN UND ABBILDUNGEN	38
IX. LITERATUR	73



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0167

I. EINLEITUNG

Seit BERGER (2) 1924 das Hirnstrombild entdeckte, dem ADRIAN (1) 1934 zu allgemeiner akademischer Anerkennung verhalf, seit der Anwendung des EEG in der Diagnostik von Epilepsien und Hirntumoren hat die Forschung nach neuen Methoden gesucht, mit denen die Kenntnisse über die Hirnfunktion erweitert werden können. G. WALTER (43) prüfte 1946 den Einfluss von Lichtblitzen auf das ZNS bei Gesunden und Epileptikern; er löste damit die Untersuchungen über die "evoked potentials" aus, für die im deutschen Sprachgebrauch der Begriff Reizantworten üblich wurde.

Zur Erleichterung der EEG-Analyse hatte G. WALTER (44) 1942 die automatische Frequenzanalyse angewandt. Daneben entwickelten sich andere Methoden.

BURCH (7) und TÖNNIES (40a) führten die Intervallanalyse ein. Zur numerischen Auswertung wird dabei der Abstand der aufsteigenden Wellenschenkel in bestimmten Potentialniveaus benutzt. DROHOCKI (13) publizierte 1948 die Amplitudenanalyse. Mit beiden Methoden lassen sich Spannungsproduktionen über längere Zeiträume verfolgen.

Für die Auswertung periodischer Potentiale, wie sie u.a. im optischen Cortex bei Flimmerlicht zu registrieren sind, eröffnete DAWSON (10, 11) eine erste Möglichkeit mit der Superpositionsmethode (1947). Später arbeitete

BRAZIER (6) nach den Prinzipien von Methoden, die auf einer nachträglichen Verbesserung des Signal-Rausch-Abstandes beruhen. Grundsätzlich dienen dazu drei mathematische Operationen:

Crosscorrelation, Autocorrelation und die arithmetische Mittelwertbildung. Damit können auch diejenigen Reizantworten beim Menschen erfasst werden, die normalerweise wegen ihrer Kleinheit in der ständig vorhandenen Grundtätigkeit untergehen.

Zunächst musste man sich auf das Auswerten photographischer Ergebnisse beschränken, die der Oszillograph lieferte. Die Methode wurde dann technisch weiterentwickelt, so dass über mehrere Kanäle simultan registriert und durch automatische Druckeinrichtungen viel Zeit gespart werden kann. Die serienmässig hergestellten Apparate wie "PHASOTRON", ECHOGRAPH mit MAGNETOR und "MNEMOTRON" (CAT) haben der Forschung über die Reizantworten einen besonderen Auftrieb gegeben.

Eine mathematische Auswertungsform ermöglichte KEIDEL (23), dessen 1959 konstruiertes Rechenwerk auf dem Prinzip der algebraischen Mittelwertbestimmung beruht. 1959 war dieses Gerät wohl das erste in Deutschland zur elektronischen Analyse von periodischen, mit somato sensorischen Reizen gekoppelten Potentialschwankungen. Es wurde zunächst für die Untersuchungen am freigelegten Cortex von Tieren verwendet und später für EEG-Analysen an der Neurophysiologischen Abteilung der Nervenklinik der Universität München umgebaut.

Während LÖFFELMANN (27) zunächst die Untersuchungsmethode mit diesem Gerät festlegte, untersuchte ZWEIBARTH (47) Veränderungen der Reizantwort bei Karotiskompression, N_2 -Beatmung und Hyperventilation. Die Reizantwort war bei Karotiskompression bei einem Drittel der Untersuchten erniedrigt, bei N_2 -Beatmung bei der Hälfte der Fälle erniedrigt und bei Hyperventilation meist erhöht (in einigen Fällen bis zu 2 Minuten nach HV-Ende). Eine Untersuchung von CREUTZFELDT, KUGLER, MOROCUTTI und SOMMER-SMITH (9) über unterscheidende Merkmale bei Gesunden und Kranken ergab für etwa 80 % der Epileptiker eine erhöhte Amplitude der Reizantwort.

II. PROBLEMSTELLUNG

Im Rahmen des 3. Weltkongresses der Psychiater 1961 in Montreal fand ein Symposium über "EEG und menschliche Psychopharmakologie" statt, Viele Referenten ordneten den Wirkungen von Psychopharmaka elektrographische Muster zu, die in ihrer Signifikanz nicht befriedigen konnten. JASPER (20) wies in der Diskussion auf die begrenzte Aussage des EEG hin und stellte diesem die möglichen Vorteile der "evoked potentials" und der Analysentechnik gegenüber, von denen er sich neue Impulse für die Erforschung psychopharmakologischer Einflüsse auf die Gehirnreaktivität erhoffte.

Dass die Summationsmethode Veränderungen in der Hirnfunktion zu zeigen vermag, die im EEG nicht erkennbar sind, ist zum Beispiel von den Hyperventilationsversuchen von Zweibarth bekannt. Es stellte sich daraufhin die Frage, inwieweit sich eine medikamentöse Beeinflussung des ZNS in der Reizantwort ausdrücken würde.

Aus Untersuchungen von FINCKH und KUGLER (15) über Veränderungen im EEG nach INSIDON-Applikation wissen wir, dass es bei Kranken zu einer relativ hohen Prozentzahl von Aktivationen führt. So bot sich das INSIDON aus der Gruppe neuerer Psychopharmaka für diesen Zweck an.

INSIDON wurde von W. SCHINDLER und H. BLATTNER (33) 1961 als Derivat des Iminodibenzyls erstmals beschrieben. Der Wirkstoff gehört der Gruppe der Dibenzazepine an und hat die chemische Formel: 4-13-(5H-Dibenzo(b,f)azepin-5-yl)-propyl)1-piperazin aethanol. dihydrochloric. Von der ausgiebigen pharmakologischen Beschreibung durch DONZALLAZ (12) und den Vorträgen, die auf dem 3. Weltkongress für Psychiatrie von PÖLDINGER (29), SCHMITT (34) und KUHN (26) gehalten wurden, erscheint in diesem Zusammenhang folgendes erwähnenswert: Die chemische Struktur bietet eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Ring des Imipramins, Derivat des Iminodibenzyls, sowie mit dem Perphenazin (neuroleptische Substanz) zufolge seiner Seitenkette mit der Piperazingruppe. So kann INSIDON

nach PÖLDINGER, der es den Thymoleptika zuordnet (31), auch verschiedene therapeutische Potenzen entfachen. Es steht zwischen der thymoleptischen Wirkung des Imipramins und der thymoretischen der MAO-Hemmer auf der einen Seite sowie der neuroleptischen Wirkung des Chlorpromazins und der tranquillisierenden Wirkung des Meprobamats auf der anderen Seite. Der von KUHN als antidepressiv mit deutlicher bis starker sedativer Komponente bezeichnete Effekt ist klinisch besonders bei depressiven Syndromen erprobt worden.

III. M E T H O D E

Von den gebräuchlichen somato-sensoriellen Reizmöglichkeiten, wie der optischen, der akustischen und der Reizung eines peripheren Nerven wurde die Beeinflussung des optischen Cortex mit periodischen Lichtblitzen erwählt. Die technischen Einzelheiten des Gerätes zur arithmetischen Mittelwertsbestimmung periodischer Potentiale publizierte KEIDEL (23) 1959.

Bei allen Versuchen wurde in einem fensterlosen, faradisch abgeschirmten Raum abgeleitet; in der Regel nicht früher als 10 Uhr morgens und nicht später als 17 Uhr nachmittags. Die Versuchspersonen wurden in halbliegender Position in einem bequemen Liegestuhl zu körperlicher und geistiger Entspannung angehalten. Während der Blitzserien herrschte möglichste Stille im Raum, der allerdings nicht akustisch abgeschirmt war.

Die Blitze wurden mit einem handelsüblichen Strobotestgerät der Firma SCHWARZER erzeugt, dessen Frontscheibe sich etwa 10 cm vor den geschlossenen Augenlidern befand. Eine Blitzserie lief bei einer Reizfrequenz von 3,5 - 3,8/sec 30 Sekunden lang. Unter Kontrolle einer Stoppuhr leuchteten etwa 105 - 114 Blitze auf.

Die hirnelektrischen Schwankungen des optischen Cortex wurden in der Median-Sagittalen von zwei Elektroden über dem optischen Cortex erfasst. Die okzipitale Elektrode wurde eine Querfingerbreite über der Protuberantia occipitalis major gesetzt, die parietale etwa 9 cm darüber. Die bipolare Ableitung erfolgte in der Weise, dass die okzipitale Elektrode mit dem oberen, die parietale mit dem unteren Wahlschalter der Verstärkereingänge des EEG-Gerätes verbunden wurde.

Unter den möglichen Elektroden boten sich für die langfristigen Untersuchungen Klebe-Elektroden an. Für kurzfristige Versuche erbringen sie nach LÖFFELMANN (27) keine Vorteile gegenüber den stiftförmigen Oberflächenelektroden. Doch wird der zusätzliche Arbeitsaufwand mit einem Mangel an Artefakten und einem weitgehend niedrigen und konstanten Elektrodenwiderstand belohnt.

Die kurz zu schildernde Klebetechnik ist nach einiger Übung von einer einzelnen Person in etwa 15 bis 20 Minuten durchführbar: Auf das gründliche Reinigen der Ableitstellen mit Azeton und das Einreiben mit Elektrodenpaste

("SANBORNS REDUX-ELEKTRODENPASTE") setzt man die Klebe-Elektroden auf. Diese füllt man vorher mit Elektrodenpaste und drückt sie mit einem längeren Holzstift auf die Ableitestelle. In geeigneter Kopfstellung der Versuchsperson trägt man auf und um die Klebestelle in nicht zu üppiger Menge Kollodium auf. Der Klebevorgang wird durch zusätzliches Anwenden ventilierter Warmluft("Föhn") beschleunigt. Dabei hat sich das vorsichtige Drehen des Holzstiftes im Wechsel mit einem zweiten bewährt.

Die Elektroden bleiben während der gesamten Versuchsdauer auf dem Kopf der Versuchsperson.

Ihr elektrischer Widerstand lag nach den ersten 5 Versuchen meist zwischen 1 und 4 kOhm. Im Lauf des Versuches nahm der Widerstand durchschnittlich um 1 - 2 kOhm zu, selten bis zu 5 kOhm. Überschritt der Wert des Widerstands zu Versuchsbeginn 10 kOhm, was etwa in jedem vierten Versuch der Fall war, wurden die Elektroden neu geklebt. Da auf möglichst niedrige Anfangswiderstände hingearbeitet wurde, ergab sich durch das Neukleben der Elektroden eine den Versuchswert kaum beeinflussende Differenz der Widerstände.

Der Versuch selbst gliedert sich in vier Arbeitsgänge:

1. Die Versuchsvorbereitung mit Elektrodenkleben, EEG-Kontrolle und Einregulieren des Modulationsgrades am Rechenwerk unter oszillographischer Kontrolle.
2. Die Ableitung mit meist drei Blitzserien von je 30 Sekunden Dauer mit anschliessender Pause von 30 Sekunden.

3. Die orale Applikation von 100 mg INSIDON und die anschliessende Untersuchungszeit zwischen den einzelnen Ableitungen. Klinikpatienten verbrachten diese Zeit auf ihrer Station, wo sie an den Mahlzeiten teilnahmen, aber sich von Nikotin- und Koffeingenuss sowie zusätzlicher Tabletteneinnahme enthielten. Die übrigen Versuchspersonen befanden sich in der ableitfreien Zeit ausserhalb des Versuchsraumes und nahmen nichts zu sich.

4. Die Abschlussarbeiten mit Entfernen der Elektroden. Der zeitliche Aufwand betrug bei den meisten Versuchen 2 bis 2 1/2 Stunden. An die Ableitung selbst schliessen sich das Auszählen der Messergebnisse und ihre zeichnerische Darstellung an, die in ihren Einzelheiten bei LÖFFELMANN (27) und ZWEIBARTH (47) beschrieben wurden. Die unterschiedliche Anzahl der Ableitungen lässt die Gesamtzeit für einen Versuch zwischen 7 und 12 Stunden schwanken.

Die abgeleiteten Potentialschwankungen, vom Geiger-Zählgerät (Firma Friesseke und Hoepffner) in absolute Zahlen übersetzt, wurden alle 10 msec bei einer Stromtoröffnungszeit von 4 msec gemessen. Während sich auf der Abszisse 0,5 cm für 10 msec als vorteilhafter Massstab erweisen, wählen wir auf der Ordinate je nach Amplitudengrösse für 100 Einheiten 10 oder 5 cm. Die einzelnen aufeinanderfolgenden Blitzserien stellen wir so dar, dass sie in einem Niveau liegen. Die Reizantworten lassen sich auf DIN A 3-Blättern besser auswerten, als auf den in dieser Arbeit abgebildeten Verkleinerungen.

IV. MATERIAL

Von insgesamt 51 Versuchen erbrachten 46 verwertbare Befunde. Diese verteilen sich auf folgende Untersuchungen (Tab. 3, 5, 7, 8):

1. 29 Versuche nach Gabe von 100 mg INSIDON. Davon wurde in 19 Fällen vor und 90 Minuten nach INSIDON-Gabe abgeleitet. Bei weiteren 9 Fällen erfassten wir auch Reizantworten zu 2 bis 4 verschiedenen Zeiten bis 90 Minuten ("Zeitstufenversuche").
2. 9 Versuche mit Vergleichspersonen, die kein INSIDON bekamen. Diese schlüsseln sich in 3 Versuche im Abstand von 90 Minuten und in 6 Zeitstufenversuche auf.
3. 6 Versuche mit medikamentös vorbehandelten Patienten, 1 KATOVIT- und 1 Alkoholversuch. Diese werden als Nebenfunde erwähnt.

Als Versuchspersonen stellten sich zu den 29 INSIDON-Versuchen 16 Klinikpatienten und 13 Bekannte des Verf. zur Verfügung. Als Vergleichspersonen dienten 9 Bekannte des Verf., die bis auf 3 Personen auch an einem weiteren INSIDON-Versuch teilnahmen. Eine Versuchsperson bestritt 2 Vergleichsversuche, eine andere 2 INSIDON-Versuche.

Wie sich aus den Krankenblättern entnehmen liess, waren die Klinikpatienten nicht medikamentös behandelt, zeigten - soweit abgeleitet - ein normales EEG und ihre Diagnose liess keine pathologische Hirnfunktion und keine abnormen Reizantworten erwarten. Das erscheint insofern erwähnenswert, als schon verschiedentlich festgestellt wurde, dass

sich die Reizantwort Gesunder und Kranker voneinander unterscheiden. Neuere Arbeiten, unter anderem von CIGANEK et al. (8), SHAGASS und SCHWARTZ (37, 38) und CREUTZFELDT, KUGLER et al (9) schildern bei Epileptikern und endogenen Psychotikern ein abweichendes Verhalten in Amplituden und Latenzzeiten. Auch darf man eine unterschiedliche medikamentöse Wirkung bei Kranken und Gesunden annehmen: SHAGASS (39) weist eine unterschiedliche Wirksamkeit von IMIPRAMIN in der Reizantwort Kranker und Gesunder nach. BENTE (3) stellte unterschiedliche Reaktionen von Depressiven und Schizophrenen im EEG fest.

Eine Gliederung nach Geschlecht und Alter lässt keine groben Differenzen in den beiden Versuchsreihen erkennen. Die Patienten waren durchschnittlich 22 - 23 Jahre alt, die männlichen überwogen. Die Vergleichspersonen waren 21 - 33 Jahre alt, durchschnittlich etwa 23 Jahre. 23 der 29 Versuchspersonen der INSIDON-Serie hatten ein Durchschnittsalter von etwa 22 Jahren, wobei sich die obere und untere Grenze bei 16 und 30 Jahren belief. 6 Versuchspersonen waren zwischen 45 und 63 Jahren. Wies die INSIDON-Reihe 18 männliche und 11 weibliche Versuchspersonen auf, so die Vergleichsserie 6 männliche und 3 weibliche.

WILSON und OBRIST (45) stellten bei Lichtstimulation mit zunehmendem Alter kleinere Antworten im EEG fest, EBE (14) weist auf Amplitudenveränderungen bestimmter Gipfel der Reizantwort hin. Solche Veränderungen konnten wir nicht finden, da offenbar die Altersspanne zu klein war.

V. E R G E B N I S S E

A. Die Bestimmung der Reizantwort

Bevor die Ergebnisse im einzelnen abgehandelt werden, soll zum Erleichtern der Darstellung geprüft werden, ob die Nomenklatur der "evoked potentials" übernommen werden darf, auf die man sich nach den Vorschlägen von GASTAUT und CIGANEK im September 1964 in Marseille auf der Tagung der "Institution Internationale d'Etudes en Electro-encephalographie Humaine" einigte.

Dies geschieht anhand einer Arbeit von CERNACEK und CIGANEK¹, die mit der Superpositions-Technik nach DAWSON (10) arbeiteten. Sie fanden je nach der Reizfrequenz unterschiedliche Formen der Reizantwort, deren wesentliche Formveränderungen in Reizfrequenzbereichen von 0,3, 10 und 16/sec. lagen. Da sich die Reizfrequenz unserer Versuche auf Werte zwischen 3,5 und 3,8/sec belief, bietet sich ein Vergleich mit den Ergebnissen von CIGANEK aus der Frequenzserie 0,3/sec an.

Die zeichnerische Darstellung der Kurve für Gesunde aus Abbildung 1 wurde maßstabsgetreu auf die uns gemässe Darstellungsart übertragen. Einer Vergleichserie von CIGANEK von 45 Gesunden wird die von je 29 und 9 Versuchspersonen gegenübergestellt (Abb. 1).

1 I. CERNACEK and L. CIGANEK: The cortical électro-encephalographic response to light stimulation in epilepsy. *Epilepsia* 3 (1962), 303-314.

CIGANEK teilt die gemittelten Potentiale auf Grund ihres funktionellen Verhaltens in eine Primär- und Sekundärantwort ein, wie sie LÖFFELMANN (27) schon für unsere Ergebnisse übertragbar fand. Die Primärantwort setzt sich aus den Gipfeln I, II und III, die Sekundärantwort aus den Gipfeln IV, V, VI und VII zusammen. I, III, V und VII liegen im positiven Bereich, die übrigen im negativen.

Alle von CIGANEK beschriebenen Wellen zeichnen sich auch in unseren Kurven deutlich ab. Folgende Tabelle der Gipfelzeiten soll an einen weiteren Vergleich heranzuführen. Hinzugefügt werden Ergebnisse von EBE¹, die er mit der Superpositionsmethode gewann. Die Zeiten für die Gipfel I und IV wurden dem Text von CIGANEK, die der übrigen Gipfel der Zeichnung entnommen (Angabe in msec).

TAB. 1

Gipfel	Eigene Ergebnisse		CIGANEK	EBE
	INSIDON	Vergl.		
I	30	30	28,62±2,02	33
II	40	40	45	44
III	60	60	60	61
IV	110	100	90	83
V	120	110	105	108
VI	140	120	130	136
VII	160	160	165	169

1: TAB. 1 aus MITURU EBE et al., Electrical Responses Evoked by Photic Stimulation in Human Cerebral Cortex. TOHOKU I. Exper. Med., 77 (1962), 352 - 372.

Während die Primärantwort und das Ende der Sekundärantwort nahezu identische Werte aufweisen, sind Abweichungen nur am Anfang der Sekundärantwort festzustellen. Das verwundert nicht, da die Wellen IV und V die veränderlichsten im gesamten Wellenablauf sind.

Der Unterschied wird deutlich beim Vergleich der Amplituden oder dem Verhältnis der einzelnen Wellengipfel zueinander. III und VII sind in beiden Fällen die überragenden Gipfel im negativen Bereich. Im positiven Bereich hingegen ist nur Gipfel II mit der Musterkurve vergleichbar. Gipfel V ist in beiden Fällen am wenigsten klar gezeichnet. Unterschiedlich ist das Anfangsniveau: I liegt in der Musterkurve viel niedriger, so dass auch II ein klareres Minimum darstellt, während IV als weniger als klarer Gipfel ausgeprägt ist.

Die Differenzen ergeben sich aus Unterschieden in der Methode und dem Gebrauch der Apparatur. Stützt sich die Superpositionsmethode auf Ausschläge um eine elektro-physiologische Nulllinie, so drückt sich bei der Summationsmethode der Wechsel der Potentialverhältnisse in absoluten Zahlen aus. Die auf diese Weise gewonnenen Kurven können biologisch geeicht werden, wie das auch mit bekannten Elektro-Retinogrammen geschah.

Während sich die Kurve nach CIGANEK bis 170 msec aus 51 Einzelmessungen zusammensetzt, musste die Anzahl unserer Einzelmessungen aus zeittechnischen Gründen auf 15 beschränkt werden. Zudem betrug die Messdauer zu den

verschiedenen Zeitstufen (Stromtoröffnungszeit) jeweils 4 msec und die Reizfrequenz 3,5 - 3,8/sec gegenüber 0,3/sec.

Trotz der aufgezeigten Unterschiede zwischen der Kurve nach CIGANEK und der mit der Summationsmethode erzielten Kurve ist eine weitgehende Identität der Verhältnisse feststellbar und somit eine Übernahme der Bezeichnung der einzelnen Wellen mit römischen Ziffern zulässig.

Da sich unsere Messzeit bis 240 msec erstreckt, erfassen wir damit auch den Abfall des Gipfels VII bis zu einem deutlichen Minimum und zu einem anschliessenden Nachpotential, das der Amplitude nach dem Gipfel I oder V vergleichbar ist.

Die Reizantworten sind bei ein und der selben Person auffallend konstant, schwanken aber von einer Person zur anderen stark.

Es lassen sich verschiedene Typen der Reizantwort beschreiben, je nach Betonung des einen oder anderen Gipfels und auch je nach den Gipfelzeiten. Am häufigsten sind Kurven mit gleich hohen Gipfeln III und VII (Abb. 14) sowie mit besonders ausgeprägtem Gipfel III anzutreffen (Abb. 15). Seltener ist die Dominanz von Gipfel VII (Abb. 9, 17), noch seltener die von Gipfel V (Abb. 7) oder Gipfel I.

Zur Beurteilung einer Reizantwort dienen ihre veränderlichen Anteile, Gipfelzeiten und Amplituden. Dabei ist

die Gesamtamplitude und das Höhenverhältnis der einzelnen Gipfel zueinander zu beurteilen. Bei vielen Reizantworten (40 %) ist eine Aussage nicht möglich, weil sie zu veränderlich sind (Abb. 2, Tab. 2).

Bei "konstanten" Reizantworten müssen in den meist drei in kurzem zeitlichen Abstand registrierten Blitzserien Gipfelzeiten und Amplituden ähnlich sein. Abweichungen der Gipfelzeiten um 10 msec und Amplitudenvariationen bis zu $\pm 10 \%$ wurden noch zu konstanten Reizantworten gerechnet. Abbildung 5 gibt konstante, Abbildung 6 unkonstante Gipfelzeiten wieder. Unkonstantes Gipfelverhalten demonstriert Abbildung 2.

Verringert sich die Amplitude der Reizantwort von Blitzserie zu Blitzserie, so sprechen wir nach LÖFFELMANN (27) von Habituation (Abb. 3). Um dieses Verhalten beim Beurteilen der Amplituden berücksichtigen zu können, waren drei Blitzserien in der Standardableitung (St) erforderlich.

B. 29 Insidon-Versuche

Es werden die Reizantworten aus 29 Versuchen (Tab. 3) diskutiert, in denen vor und 90 Minuten nach Gabe von 100 mg INSIDON per os abgeleitet wurde.

1. DIE REIZANTWORTEN

Mehr als die Hälfte der Versuchspersonen (16:13) hatte konstante Reizantworten.

2. AMPLITUDEN

Beim Beurteilen der Amplitudenveränderungen ergibt sich, folgendes Bild:

Amplitudenzunahme	+	17 VP (65 %)
Amplituden unverändert [±]		3 VP (12 %)
Amplitudenabnahme	-	6 VP (23 %)
Nicht verwertbar	o	3 VP ---

Bei mehr als der Hälfte der VP sind erhöhte Amplituden erfasst worden (Abb. 4, 5, 6, 14). 6 VP zeigten erniedrigte Amplituden (Abb. 8, 9). Bei 3 VP liess sich keine Amplitudenveränderung nachweisen (Abb. 7).

3. FORM

Es lassen sich bei den Amplitudenveränderungen sowohl solche mit als auch ohne Veränderungen einzelner Gipfel beschreiben. Diese Formveränderungen treten in knapp der Hälfte der Fälle auf (14:15) und sind in allen drei genannten Veränderungsklassen der Amplitude anzutreffen. Dabei ergibt sich folgende prozentuale Verteilung: Zu 79 % entfallen sie auf die erhöhten Amplituden, zu 14 % auf die erniedrigten und zu 7 % auf die unveränderten.

Die Veränderungen der einzelnen Wellenteile betreffen auffallend häufig den Gipfel III, sind aber auch bei anderen Gipfeln zu finden. Im einzelnen ist dazu folgendes zu bemerken: 7 der 11 Formveränderungen bei erhöhten Amplituden lassen sich auf eine vornehmliche

Steigerung des Gipfel III zurückführen (Abb. 4). In einem Fall ist III relativ erniedrigt während VII erhöht ist (Abb. 4). Eine andere VP bietet den umgekehrten Fall (Abb. 6). Auch eine Steigerung von Gipfel V kommt vor.

Nicht nur die Zunahme der Amplitude, sondern auch ihre Abnahme schlägt sich am deutlichsten am Gipfel III nieder, was sich an zwei Fällen einer Formveränderung zeigen lässt (Abb. 9). Die eine erfasste Veränderung im Bereich unveränderter Amplituden beschränkt sich auf die Gipfel IV, V und VI.

4. GIPFELZEITEN

Der Messabstand von 10 msec bei der Erfassung der Potentialschwankungen lässt keine feineren Beobachtungen zu. Aus Tab. 4 geht keine bestimmte Tendenz im Verhalten der Gipfelzeiten hervor. Auffällig ist, dass sich die meisten Veränderungen im Bereich von Gipfel III und IV - VI abspielen, wobei von letzteren bekannt ist, dass sie sehr veränderlich sind.

C. 9 Versuche mit Vergleichspersonen

Um die Aussagekraft dieser zunächst durchgeführten Versuche mit INSIDON zu untermauern, wurden 9 Versuche in der selben Weise wie zuvor nur ohne Applikation von INSIDON durchgeführt (Tab. 5).

1. REIZANTWORTEN

In knapp mehr als der Hälfte der Fälle (5:4) liegen konstante Reizantworten vor. Ebenso erlauben über die Hälfte der Fälle eine Benennung nach CIGANEK.

2. AMPLITUDE

Die Beurteilung der Amplituden 90 Minuten nach der Standardableitung ergibt folgende Verhältnisse:

Amplitudenzunahme	+ 6 VP (67 %)
keine Amplitudenänderung	± 2 VP (22 %)
Amplitudenabnahme	- 1 VP (11 %)

In den meisten Fällen ist eine Erhöhung der Gesamtamplitude nachzuweisen (Abb. 10, 16, 17). Es folgen zwei Fälle ohne nachweisbare Veränderung (Abb. 11). In einem weiteren Fall lässt sich eine erniedrigte Amplitude registrieren (Abb. 18).

3. FORM

In 5 von 9 Fällen sind Veränderungen einzelner Gipfel nachweisbar. Keine Veränderungen weisen 4 Versuchspersonen auf (Abb. 10). Davon lässt sich eine wegen Inkonstanz nicht beurteilen.

Die Formveränderungen hängen meist mit einer erhöhten Amplitude zusammen.

Eine besondere Bevorzugung eines bestimmten Gipfels

bei der Formveränderung ist nicht zu erkennen. So können beispielsweise I und III gegenüber VII relativ erhöht sein (Abb. 17), dagegen aber auch V (Vers. 42) oder auch V und VII gegenüber I und III (Abb. 16). Im Fall der erfassten unveränderten Amplitude verhalten sich die einzelnen Gipfel ebenfalls unterschiedlich: III ist erniedrigt, VII erhöht (Abb. 11). Die erniedrigte Amplitude prägt sich besonders im Gipfel VII aus (Abb. 18).

4. GIPFELZEITEN

Wie Tab. 6 zu entnehmen ist, deuten die gleicherweise auftretenden Verkürzungen und Verlängerungen auf kein einheitliches Verhalten.

VERGLEICH: INSIDON-VERSUCHE - VERGLEICHSVERSUCHE

Lässt sich nach den bisherigen Ergebnissen ein spezifisches Verhalten der Reizantwort nach INSIDON erkennen ?

1. REIZANTWORT

Der gleiche Anteil verwertbarer Reizantworten schaltet eine mögliche Auswahl in dieser Beziehung als Fehlerquelle aus.

2. AMPLITUDE

In beiden Versuchsreihen fällt die erhöhte Gesamtamplitude auf, Ihre prozentualen Vergleichszahlen stimmen fast überein:

	INSIDON	VERGLEICH
+	65 %	67 %
±	12 %	22 %
-	23 %	11 %

2. FORM

Auch der zahlenmässige Vergleich der Veränderungen einzelner Gipfel lässt auf kein spezifisches Verhalten nach INSIDON schliessen:

	INSIDON	VERGLEICH
Veränderungen	14	5
keine Veränderungen	15	4

Diese Formveränderungen treten, auf die Amplitudenverhältnisse verteilt, in beiden Versuchsreihen bevorzugt bei den erhöhten Amplituden auf. Der relativ betonte Gipfel III weist auf ein besonderes Verhalten nach INSIDON hin.

Mittelwerte:

wir bestimmten das arithmetische Mittel aus allen zuerst registrierten Blitzserien in Standardableitung und 90 Minuten danach.

1. INSIDON-VERSUCHE (Abb. 12)

Die gemittelte Reizantwort zeigt 90 Minuten nach INSIDON keine Veränderung der Gipfelzeiten. Ihre Amplituden sind im Bereich der Gipfel III und IV gleichmässig um etwa 15 % erhöht, I und II zeigen keine Veränderungen. V und VI lassen sich als unkonstante Gipfel schlecht beurteilen. VII ist eher erniedrigt als erhöht.

2. VERGLEICHVS-VERSUCHE (Abb. 13)

Die Gipfelzeiten sind ab Gipfel IV, also in der gesamten Sekundärantwort um 10 msec verlängert. Während die Gipfel I und II in ihrer Amplitude unverändert bleiben, sind die übrigen Gipfel (III, IV und VII) gemeinsam um etwa 15 % erhöht.

Aus dem Verhalten der Gesamtamplitude lässt sich auf keine besondere INSIDON-Wirkung schliessen, ebensowenig aus der Anzahl der Formveränderungen. Die besondere Erhöhung des Gipfel III könnte dem INSIDON zuzuschreiben sein, zumal sie auch in der Mittelwertbildung deutlich erkennbar ist. Die Gipfelzeiten verhalten sich uncharakteristisch. Die Vergleichsserie hat eine verlängerte Sekundärantwort, doch lässt sie eher an methodische als an physiologische Schwankungen denken. Daran können auch die Einzelversuche nichts ändern, deren Gipfelzeiten sich eindrucksvoll verändert haben.

D. Verlaufskontrollen in 20 - 30'- Abständen

Das Registrieren der Reizantworten vor und 90 Minuten nach Gabe von INSIDON führte zu keinen eindeutigen Ergebnissen. Am interessantesten erschien das Verhalten der Gesamtamplitude. Es führte zu der Überlegung, ob schon vor 90 Minuten Veränderungen der Reizantwort feststellbar sind, die in den bisherigen Untersuchungen nicht erfasst wurden.

In der folgenden Versuchsreihe wurden über einen Zeitraum von 90 Minuten - wie aus Abb. 19, 20 zu entnehmen ist, im Einzelfall auch darüber hinaus - im Abstand von zumeist 20 bis 30 Minuten Reizantworten registriert, und zwar bei 9 Versuchspersonen, denen 100 mg INSIDON gegeben wurde (Tab.7) sowie bei 6 Vergleichspersonen (Tab. 8).

Aus technischen Gründen war es nicht möglich, in kürzeren Zeitabständen abzuleiten.

1. AMPLITUDE

Verfolgt man die Amplituden im Laufe der Versuchsdauer (Abb. 19, 20), so kann man ein langsames Schwanken bei ihnen beobachten. Es handelt sich um gleitende Übergänge, denen man eine zyklische Ordnung zuerkennen kann.

Diese Erkenntnis lässt auch die Amplitudenveränderungen bei den zuvor angefertigten Kontrollen anders beurteilen. Zu- und Abnahme sind nur im Verhältnis zum Ausgangsverhalten zu bewerten, das selbst nur Bestandteil eines zyklischen Ablaufs der Amplitude ist.

Wie sehen diese Schwankungen im Einzelfall aus?
Lässt sich daraus ein neuer Gesichtspunkt zum Beurteilen
des INSIDON-Effektes auf die Reizantwort gewinnen?

Zum einfacheren Beschreiben halten wir uns an die
Vorstellung einer sinusförmigen Welle, an der sich die
Verhältnisse schematisch veranschaulichen lassen.
Für die 6 Vergleichspersonen stellt sich dabei in den
4 beschreibbaren Fällen heraus, dass etwa ein Zyklus
innerhalb von 90 Minuten abläuft: in 2 Fällen ein gan-
zer, in zwei anderen Fällen ein $3/4$ -Zyklus (Abb. 14).

Bei den 9 mit INSIDON behandelten Versuchspersonen
lässt sich in 4 Fällen ein Zyklus innerhalb von 90
Minuten erkennen (Abb. 15), in einem Fall nur ein hal-
ber Zyklus, in den übrigen 4 Fällen jedoch mehr als ein
Zyklus (Abb. 14).

Das lässt schliessen, dass INSIDON in fast der Hälf-
te der Fälle eine Steigerung der Frequenz im zyklischen
Ablauf der Amplituden oder eine Verkürzung des Zyklus
bewirkt.

Vergleichen wir weiter die in der vorherigen Versuchs-
serie diskutierten Kriterien der Reizantwort, um zu
sehen, ob sich auch hier Veränderungen ergeben.

2. FORM (Tab. 7,8).

Nach 90 Minuten wurden in beiden Versuchsreihen
Veränderungen einzelner Gipfel in etwa der Hälfte der
Fälle registriert. Doch schon vorher lassen sich in bei-
den Versuchsreihen Formveränderungen zeigen: in der

INSIDON-Reihe in 6 von 9 Fällen, in der Vergleichsreihe in 5 von 6 Fällen.

Dabei besteht kein sicherer Unterschied in der Auswahl eines bestimmten Gipfels, wie wir es 90 Minuten nach INSIDON-Gabe für den Gipfel III gefunden hatten. Es können in der Zeit bis 90 Minuten vielmehr alle Gipfel von I - VI, kaum von VII, verändert sein (Abb. 14-18).

Lässt sich in der Art der Auswahl bestimmter Gipfel kein Unterschied zeigen, so doch im zeitlichen Auftreten der ersten registrierten Veränderungen (Tab. 7 und 8).

Bei unbehandelten Versuchspersonen, bei denen im Abstand 0, 30, 60, 90 abgeleitet wurde, trat die erste Gipfelveränderung bei 60 Minuten auf. In keinem Fall schon bei 30 ! 6 registrierte Veränderungen der INSIDON-Reihe liegen bereits vor 60 Minuten. Nur in einem Fall (Versuch 23) erscheint sie erst bei 70 Minuten.

3. GIPFELZEITEN

Veränderungen der Gipfelzeiten sind schon vor 90 Minuten nachzuweisen.

In der Vergleichsserie (Tab. 10) wechseln meist Verkürzung und Verlängerung der Gipfelzeiten miteinander ab, wobei sich diese durchaus nicht auf einen Gipfel zu beschränken brauchen. Das zeitliche Auftreten ist für die einzelnen Versuche unterschiedlich. Auch besteht kein Zusammenhang mit dem Auftreten der Veränderungen einzelner Gipfel. Abb. 18 zeigt sowohl Verkürzungen als auch Ver-

längerungen der Gipfelzeiten. Abb. 16 zeigt nur eine Verkürzung bei 60 Minuten.

Die INSIDON-Reihe (Tab. 9) erweckt eher den Eindruck, als ob die veränderten Gipfelzeiten zeitlich geordnet seien. 4 von 5 verwertbaren Fällen weisen eine länger anhaltende Verkürzung auf, die sich nicht auf bestimmte Gipfel beschränkt. Diese Verkürzung ist schon nach 20 bis 30 Minuten feststellbar und nach 60, 70 und in 2 Fällen bei 90 Minuten erhalten. In 3 Fällen spielen sich auch Veränderungen an den Gipfeln I und II ab.

INSIDON scheint eine Verkürzung im zyklischen Ablauf der Amplituden und Gipfelzeiten der Reizantwort im Laufe von 90 Minuten zu bewirken. Auch ein früheres Auftreten von Gipfelveränderungen ist anzunehmen, die sich nach 90 Minuten vornehmlich am Gipfel III zeigen.

Bei den Untersuchungen scheint es sinnvoller zu sein, die Veränderungen über einen bestimmten Zeitraum zu beobachten, der in möglichst kurzen Intervallen überwacht werden sollte. Nur auf diese Weise lässt sich wahrscheinlich die relativ schwache Wirkung akut applizierter Psychopharmaka von der Stärke des INSIDON in ihrer Wirkung auf die Reizantwort des Okzipitalhirns mit der arithmetischen Mittelwertsmethode erfassen.

E. Nebenbefunde

Auf der Suche nach einem Maßstab, um die Güte der Ergebnisse beurteilen zu können, orientierten wir uns seit LÖFFELMANN (27) an der sogenannten Trägerfrequenz: Ohne modulierendes Eingangssignal sollte sie unveränderlich sein. Bisner wurde die Trägerfrequenz (TF) routinemässig am Ende eines Versuches registriert. Man muss jedoch die Frage aufwerfen, von welchen Faktoren die häufig auftretenden unkonstanten Reizantworten abhängen könnten.

Tab. 2

45 RA (100%):		19 RA unkonst.(42%)	26 RA konst.(58%)	
TF	konstant	10 (36 %)	18 (64%)	=100%
	unkonstant	9 (54 %)	8 (46%)	"
Erhebl. Artefakte im EEG		5 (45 %)	6 (55%)	"
Keine Artefakte		11 (42 %)	15 (58%)	"
Klare RA (driving u.a.) im EEG		4 (40 %)	6 (60%)	"
Keine klare RA		8 (38 %)	13 (62%)	"

Unkonstante Trägerfrequenzen überwiegen bei unkonstanten Reizantworten. Grössere Artefakte, wie sie sich im EEG bei motorischer Unruhe der Versuchsperson unter anderem darstellen, haben auf die Güte der Reizantwort in der Regel keinen Einfluss. Regelmässige, klar sich von der Ruhetätigkeit abhebende Reizantworten im EEG stehen in keinem direkten Zusammenhang mit konstanten Reizantworten in der Zeichnung.

ZWEIBARTH (47) sah eine Schwierigkeit in den unterschiedlichen Niveaudifferenzen der Reizantworten; sie beruht bei einem Teil der Versuche auf einer unterschiedlichen Blitzanzahl bei gleicher Blitzfrequenz. Mit höherer Blitzzahl steigt das Niveau, was aus dem Arbeitsprinzip des Rechenwerks verständlich ist.

Die bisherigen Erfahrungen lehren uns, dass bei vorbehandelten Patienten weitere Fehler auftreten können. Ein 9 Tage mit VALIUM behandelter Patient hatte verkürzte Gipfelzeiten für I und II um 20 msec, und bei einem anderen Kranken verkürzten sich die Gipfelzeiten für I und II nach 2 Tabletten KATOVIIT um 20 msec. In einem Alkohol-Versuch über fast zwei Stunden nahm die Gesamtamplitude unabhängig vom zyklischen Verhalten über längere Zeit kontinuierlich ab.

Die Suche nach Zusammenhängen der Reizantwort-Amplitude und dem EEG scheiterte daran, dass die Amplitudengrösse über den Modulationsgrad der Apparatur variiert wurde. Das ist insofern bedauerlich, als KOOI (24) am Gesunden

Zusammenhänge von EEG-Mustern und einzelnen Gipfeln der Reizantworten demonstrierte. So soll die Latenzzeit von I bei einem Niedervolt-EEG und langsamer Alpha-Tätigkeit verlängert sein.

VI. D I S K U S S I O N

Die Schwierigkeiten der Arbeit liegen in drei Bereichen, die in folgende Aufgabe münden: Die Fehlerquellen der Methode und die ungelösten neurophysiologischen Probleme mit den möglichen Veränderungen nach INSIDON in Einklang zu bringen.

1. METHODE

Alle methodischen Zweifel führen zu der Frage, ob es sich bei den Ergebnissen um biologische oder artefizielle Produkte handelt. Artefiziellen Einfluss könnten Mängel im elektronischen Rechenwerk, im Tonbandgerät oder Zählwerk ausüben, denen nicht nachgespürt werden konnte. Die Reparatur des Zählwerkes nach Versuch 8 und 11, die Erneuerung des Verbindungskabels vom Blitzgerät zum Tonbandgerät nach Versuch 18 sowie die Reparatur des Laufwerkes vom Tonbandgerät nach Versuch 29 störten die Versuchskonstanz.

Für eine Beeinflussung durch die im Versuchsverlauf ansteigenden Elektrodenwiderstände ist kein Anhalt ge-

geben. Auch wurde eine Erwärmung der Apparatur durch Laufzeiten von über 4 Stunden vermieden, wovor schon LÖFFELMANN (27) gewarnt hatte. Eine Unachtsamkeit kann zu Deutungen der Formveränderung der Reizantworten verleiten: die Verpolung der Ableiteelektroden.

Ungeklärt bleibt weiterhin, wieso sich bei wiederholtem Messen beträchtliche Unterschiede im Bereich von 10 bis 40 msec ergeben, wie sie sich auch in jeder Trägerfrequenz-Aufzeichnung niederschlagen. Tageszeitliche Unterschiede in den Ableitungen können für die vermutete Zyklik eine Fehlerquelle sein.

Die N i v e a u u n t e r s c h i e d e der absoluten Zahlenwerte sind eher methodisch als biologisch bedingt. Sie können auf dem verhältnismässig grossen Messabstand von 10 msec mit der Verzögerungszeit von 4 msec beruhen, aber auch eine Habituation (oder ihre Umkehrung) ausdrücken. Man müsste mit einem mathematischen Korrekturfaktor arbeiten, der die Reizantworten auf eine einheitliche Niveauböhe transponiert, oder eine automatische Kontrolle der Blitzanzahl einsetzen.

Lässt die angewandte Ergebnismessung überhaupt eine m a t h e m a t i s c h e Auswertung zu ?
Wie BURCH auf der Tagung der "Institution Internat. d'Études en EEG- Humaine" im September 1964 in Marseille darlegte, sind dazu etwa das Zehnfache unserer Einzelmessungen bis 240 msec nötig. Demnach sind die Werte

für die Gipfelzeiten zu ungenau, zumal sie zu willkürlich fixierten Zeiten gemessen wurden.

Beurteilen lassen sich nur die Gesamtamplituden (Amplitudendifferenzen), wobei die Niveauverhältnisse eine untergeordnete Rolle spielen, und die Gipfelzeiten, wenn sie eine gesetzmässige Änderung zeigen. Schwierig ist in manchen Fällen das Beurteilen einer prozentualen Abweichung von der Standardableitung, obwohl man sich meist an den Hauptgipfeln (meist III) orientieren kann, sofern er sich nicht allein verändert. Eine genauere mathematische Berechnung ist nicht durchführbar."

In aufeinanderfolgenden Elitzserien lässt sich häufig eine Abnahme der Amplitude feststellen. Offenbar hängt das mit einem Anpassungsvermögen der Reizantwort zusammen, die der HABITUATION analog ist. Nach HERNANDEZ-PÉON (21) ist der Ausdruck Habituation im strengen Sinn für Folgen von Einzelreizen vorgesehen. Wir verwenden ihn aber in diesem Zusammenhang auch, um jene Anpassungsverhältnisse zu beurteilen, die von einer Reizserie zur nächsten auftreten.

Trotz der Einwände gegenüber der Methode bleibt erstaunlich, dass die gewonnenen Kurven solchen, die mit anderen Methoden erzielt wurden, vergleichbar sind, und gesetzmässige biologische Vorgänge ausdrücken.

Die Ergebnisse bei unipolaren Ableitungen sind genauer. Deshalb sollte man sich von den bisherigen bipolaren Ab-

leitungen trennen, was für das Elektrodenkleben einen zeitlichen Gewinn erbrächte. Man sollte kürzer messen und dafür öfter; die späten Potentialschwankungen sind uncharakteristisch und die beeinflussbare rhythmische Nachschwankung beginnt erst ab 240 msec (18).

Im Gegensatz zu Untersuchungen, die der Grundlagenforschung der "evoked potentials" gewidmet sind (17, 22, 39) waren wir vor die Aufgabe gestellt, mit einfacher Ableitetechnik Ergebnisse zu erzielen, die einen klinischen Gebrauch der Methode rechtfertigen.

2. DIE NEUROPHYSIOLOGIE DER REIZANTWORT

Neben den spezifischen Afferenzen der Sehbahn bestimmen Einflüsse aus unspezifischen Strukturen wie der *Formatio reticularis*, Thalamus und Hypothalamus die Reizantwort des Okzipitalhirns (22, 39). Einen zusätzlichen elektromyogenen Faktor vermutet BICKFORD (5).

Bisher erschien es sinnvoll, die optische Reizantwort in eine Primär- und Sekundärantwort zu unterteilen (8). Hatte sich die Primärantwort als möglicher Ausdruck der spezifischen Afferenzen relativ unbeeinflussbar erwiesen, so sollte die den unspezifischen Afferenzen zugeschriebene Sekundärantwort pharmakologischen Einflüssen besonders zugänglich sein. Dem kann auf Grund der Befunde der Vergleichsserie (unbehandelte Versuchsperson) nicht voll beigespflichtet werden. Zwar betreffen

Veränderungen der Gipfel häufig die (beginnende) Sekundärantwort, doch verändern sich alle Anteile der Reizantwort, wenn man sie über einen längeren Zeitraum verfolgt.

Nur wenige Arbeiten geben über das p h y s i o - l o g i s c h e Verhalten der Reizantworten in einem längeren Zeitraum Auskunft. Interessant ist, dass 90 Minuten nach der Standardableitung in beiden Versuchsreihen für die meisten Fälle die Amplitude erhöht ist, was an Phänomene denken lässt, wie wir sie bei der Bahnung nervöser Strukturen kennen. Im Gegensatz dazu hat KOLLER (25) in Kontrollversuchen am Tier im Abstand von 30 Minuten und 60 Minuten an optisch ausgelösten Reizantworten im ECoG keine wesentlichen Veränderungen nachgewiesen. Bei der Anzahl unserer Versuchsreihen (29 - 9) ist ein Zufallsbefund nicht auszuschliessen.

WERRE (41) stellt in einer zusammenfassenden Arbeit die physiologische Variabilität der Reizantworten dar. WILSON und OBRIST (42), die wie SATTERFIELD (32) den Einfluss der Aufmerksamkeit prüften, registrierten bei Erwarten des Reizes verminderte Amplituden. Darstellungen von G. WALTER (44) weisen auf die psychische Beeinflussbarkeit der Reizantworten hin. HELMCHEN und KÜNKEL (18) fielen für die rhythmischen Nachschwan- kungen (ab 240 msec) über 90 Minuten am Menschen deren wechselnde Dauer und Frequenz auf, die sie dem Stamm- hirn zuschrieben.

Unsere Untersuchungen erfassen im Laufe von etwa 90 Minuten sich wandelnde Reizantworten, die wir als physiologisch bewerten und den unspezifischen Afferenzen zuschreiben. Unabhängig von der Möglichkeit eines z y k l i s c h e n Verlaufes der Reizantworten sei für die eigenen Beobachtungen folgendes festgestellt:

1. Der eigene Versuch zu einer Typisierung der Reizantworten kann nur zu einer leichteren Darstellung der Reizantworten verhelfen.

2. Der Versuch von EBE (14), die individuellen Reizantworten in 4 Typen nach dem Verhalten von Amplitude und Gipfelzeiten einzuteilen, wird der Vielfalt nicht gerecht.

3. Der Wandel der Amplitude in der Zeit lässt Bedenken gegen Versuche vorbringen, die Amplituden von verschiedenen Patientengruppen zu vergleichen. Zum Beispiel stimmt die Arbeit von ASSAEL (1 a) kritisch, der die Amplituden einiger Manisch-Depressiver in einem Versuch registrierte und aus ihrem Verhalten auf ein Charakteristikum dieser Patienten schloss. Nur eine grosse Versuchszahl kann Zufälligkeiten ausschliessen. Wer weiss, ob zufällig im Reaktionsmaximum oder -minimum abgeleitet wurde ?

4. Die Reizantworten gleicher Versuchspersonen zeigen intraindividuelle Schwankungen, die Biorhythmen ausdrücken. Biologische Rhythmen unterliegen schon länger der automatischen, elektronischen Analyse. HALBERG (17a)

beobachtete den hormonell gesteuerten Zyklus der Frau, Schlaf- und Wachrhythmen im Tagesablauf sowie die Veränderung von Temperatur Rhythmen nach RESERPIN. Für die schwieriger zu beobachtenden komplexeren Perioden weniger Stunden sieht er in der Computer-Analyse eine wertvolle Hilfe. Reizantworten wurden bisher nicht untersucht.

Für die Erregbarkeitsabläufe kortikaler Strukturen auf Einzelreize sind sogenannte "Erregbarkeitszyklen" bekannt. Ihre pharmakologische Beeinflussbarkeit ist schon früher von GASTAUT (16,28), heute von SEAGASS (36-38) geprüft worden.

3. INSIDON-WIRKUNG

Fragen der Dosierung und Applikationsform blieben unberücksichtigt. Nach Tierversuchen von HERMANN (19) ist nach intravenöser Gabe im Gehirn gegenüber oraler Verabreichung die fünffache Menge INSIDON nachweisbar. INSIDON war schon 15 und 30 Minuten nach oraler Gabe im Gehirn auffindbar, sein Konzentrationsmaximum lag bei 60 Minuten. In den Verlaufskontrollen haben wir die optimale Wirkungszeit erfasst, während die Ableitung 90 Minuten nach INSIDON-Gabe vielleicht etwas zu spät angesetzt war.

SCHMITT (35) stellt in Tierversuchen eine zentrale Wirksamkeit mit einem verzögerten Na-Transport in der

Blut-Hirn-Schranke fest. Darf man demnach eine zentrale Aktivierung der Gehirnfunktion erwarten ?

Dem widersprechen vergleichende pharmakologische Tests mit TOFRANIL und PERTOFRAN von THEOBALD (40), der im Tierversuch dem INSIDON gegenüber den beiden anderen Medikamenten keine zentral stimulierende Wirkung zusprechen konnte.

Elektrophysiologische Untersuchungen am Menschen stimmen damit nicht überein. SHAGASS (36) fand für Reizantworten am Menschen bei Reizung von peripheren Nerven abweichende Ergebnisse nach chronischer Applikation von TOFRANIL. FINCKH und KUGLER (15) konnten im EEG nach INSIDON Aktivationen nachweisen, die wie die eigenen Befunde auf eine Aktivierung hinweisen. SHAGASS weist ausserdem auf das gegensätzliche Verhalten der Reizantworten Gesunder und Depressiver auf Tofranil hin. Dieser Frage gingen wir nicht nach. INSIDON entfaltet seinen optimalen therapeutischen Effekt erst nach etwa 14 Tagen; diesen konnten wir nicht prüfen.

Versuche nach Karotiskompression und Hyperventilation (48) und ein Alkoholversuch haben gezeigt, dass unsere Methode signifikante Veränderungen der Amplitude erfasst.

90 Minuten nach akuter Gabe von 100 mg INSIDON war kein signifikantes Verhalten der Reizantworten zu erkennen. Im Laufe von 90 Minuten zeigt die Reizantwort ein komplexes Verhalten. Das INSIDON scheint biorhythmische Zyklen zu beschleunigen.

Kein Zweifel besteht daran, dass mit Apparaten, die dem Verlauf einer Reizantwort über einen längeren Zeitraum in möglichst kleinen Abständen verfolgen können, die Hoffnung von JASPERS erfüllt werden könnte, dass die Forschung der "evoked potentials" die Psychopharmakologie befruchten werde.

VII. Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Wir haben an 46 Versuchspersonen die Reizantwort registriert. Als Beurteilungsbasis dienten drei Summenpotentiale aus drei Serien von je 100 Blitzen mit einer Frequenz von 3,8/sec.
2. Die mit unserer Methode registrierten Reizantworten stimmen in ihren wesentlichen Anteilen mit den von CIGANEK angegebenen Wellenformen gut überein.
3. 29 Versuchspersonen bekamen nach Registrieren der Reizantworten 100 mg INSIDON. 90 Minuten später wurde die Reizantwort kontrolliert. Etwas mehr als die Hälfte der Versuchspersonen zeigte Amplituden-Zunahme, doch war sie gleichermassen bei mehr als der Hälfte von 9 Vergleichspersonen nachweisbar, die kein INSIDON erhalten hatten.
4. Gipfelzeitveränderungen sind bei behandelten und unbehandelten Versuchspersonen zu erkennen.

5. Eine Auswertung durch Summation aller Reizantworten zur Zeit 0' und 90' bei behandelten und unbehandelten Versuchspersonen lässt auf keine sicheren Veränderungen von Form und Amplitude schließen.

6. Bei 10 Versuchspersonen wurden innerhalb von 90 Minuten und darüber hinaus (5 Versuchspersonen zwischen 105 und 120 Minuten) durch Verlaufskontrollen in Abständen von 20 - 30 Minuten Amplitudenschwankungen nachgewiesen, die einem zyklischen Verlauf zu entsprechen scheinen. Ebenso lassen sich Gipfelzeitveränderungen zu verschiedenen Zeiten feststellen.

7. 9 Verlaufskontrollen nach Gabe von 100 mg INSIDON und 6 von Vergleichspersonen lassen vermuten, dass INSIDON den Zyklus verkürzt und dass Formveränderungen rascher auftreten.

VIII. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

TAB. 3

29 VERSUCHE. ABLEITUNG VOR UND 90' NACH INSIDON.

Verhalten der Reizantwort, der Gesamtamplitude
und einzelner Gipfel.

VP	Name, Alter, Geschlecht	RA	GA	Einzelne Gipfel			
				I	III	V	VII
1	KO.Jo. 30J. m.	un	un			un	
2	OS.Ru. 19J. m.	un	+			un	
3	RO.Em. 58J. m.	un	un			un	
5	WI.Ru. 23J. m.	k	$\pm$	+	+		+
6	LI.Ag. 24J. w.	k	-		+		
8	FA.Ru. 23J. m.	un	-			un	
9	RI.Jü. 22J. m.	k	+	-			+
10	HI.Ir. 24J. w.	un	+				-
12	LE.He. 21J. w.	k	-			keine Veränd.	
16	BU.Li. 22J. w.	k	$\pm$			keine Veränd.	
19	FR.In. 39J. w.	un	-			un	
20	BU.Ot. 18J. m.	k	+		+		
21	ME.Ka. 21J. w.	un	+			un	
22	GI.Ro. 19J. w.	un	+			un	
23	RÜ.Ul. 23J. m.	k	+		+		
24	MA.Ma. 24J. m.	un	+	+	+		
25	SCH.Ri. 23J. m.	k	+			+	
28	DO.Ed. 16J. w.	un	+		+		-
30	OS.Si. 24J. m.	k	+		+		
31	KR.Ba. 45J. w.	un	$\pm$			keine Veränd.	
32	HA.Al. 63J. w.	k	+			-	+
33	HE.Jo. 30J. m.	k	+			keine Veränd.	
34	KR.Br. 17J. w.	k	-			keine Veränd.	
35	WA.Ev. 23J. w.	k	+		+		-
36	RI.An. 54J. m.	k	+			keine Veränd.	
37	RI.An. 54J. m.	k	+			keine Veränd.	
38	FA.Jü. 21J. m.	un	-		-		
45	VL.Wa. 33J. m.	k	+		+		
46	OB.He. 21J. m.	un	un			un	

Zeichen: VP= Versuchsperson
RA= Reizantwort
GA= Gesamtamplitude
m = männl. w= weibl.

k = konstant
un = unkonstant
+ = erhöht - = erniedr.
 $\pm$ = keine Veränd.

TAB. 4

29 VERSUCHE. ABLEITUNG 90' NACH INSIDON.

Verhalten der Gipfelzeiten. Angabe von Verkürzung
und Verlängerung mit - und + in 10er msec .

VP	Gipfel				
	I	III	V	VII	
1	-1			+1	
2	un				
3		+2			
5		+1	+2	+2	
6			-1		-1
8		+1	-2		
9		+1	+1	-2	
10	un				
12			-1		+2
16					-2
19			-1	+1	
20		-1			
21	-1	-1	-1	-1	-1
22	-1	-2	-1	-2	
23		+1	+1	-1	+1
24	un				
25	-1	-1		+1	
28	keine Veränd.				
30			-1		
31			+1		
32			+1		
33			+1		
34		+1			-1
35			-2	-1	+1
36	keine Veränd.				
37	un				
38	un				
45	keine Veränd.				
46	un				

Zeichen: s.o.

TAB. 5

9 VERGLEICHVERSUCHE. ABLEITUNG 0-90'.

Verhalten der Reizantwort, der Gesamtamplitude
und einzelner Gipfel.

VP	Name, Alter, Geschlecht	RA	GA	Gipfel			
				I	III	V	VII
40	ME.Br. 20J. w.	un	+			un	
41	KR.Ar. 23J. m.	un	un			un	
42	RI.Jü. 22J. m.	un	+			+	
43	VL.Wa. 33J. m.	k	+			+	+
44	OB.He. 21J. m.	k	+	+	+		
47	RÜ.Ul. 23J. m.	k	-		-		
48	SE.He. 23J. m.	un	+	keine Veränd.			
49	LE.He. 21J. w.	k	±		-		
50	LE.He. 21J. w.	k	+	keine Veränd.			

Zeichen: s.o.

TAB. 6

9 VERGLEICHVERSUCHE. ABLEITUNG NACH 90'

Verhalten der Gipfelzeiten. Angabe von Verkürzung
und Verlängerung mit - und + in 10er msec

VP	Gipfel			
	I	III	V	VII
40		+1	-2	-2
41	un			
42	+1			
43	keine Veränd.			
44	-	-1	+2	+2
47			-1	-1
48	un			
49	keine Veränd.			
50		+1		

Zeichen: s.o.

TAB. 7

9 VERLAUFSKONTROLLEN NACH INSIDON. Zyklisches Verhalten der Gesamtamplitude und Veränderung der einzelnen Gipfel zu verschiedenen Ableitezeiten.

VP	Name, Alter, Geschlecht	Zyklus λ	Gipfelveränder.
23	RÜ.Ul. 23J. m.	/1	70'I+III- 85'III+
24	MA.Ma. 24J. m.	/2	40 un
25	SCH.Ri. 23J. m.	/3/4	40'III+ 57'VII- 80'III+ 90'V+ V+
33	HE.Jo. 30J. m.	/3/2	23'III+ 41'I+ 61'I,V+
34	KR.Br. 45J. w.	2/2	18'III+V- 43'III+V-
38	FA.Jü. 21J. m.	/3/2	52'V+ 72'III+ 105'I,III- V+
37	RI.An. 54J. m.	/1+	42'III+ 63'III+
45	VL.Wa. 33J. m.	/1	36'I,V+ 65'I,V+ 90'III+
46	CB.He. 21J. m.	/3/2	un

TAB. 8

6VERLAUFSKONTROLLEN DER VERGLEICHSSERIE.Zyklisches Verhalten der Gesamtamplitude und Veränderung der einzelnen Gipfel zu verschiedenen Ableitezeiten.

VP	Name,Alter, Geschlecht	Zyklus λ	Gipfelveränder.
40	ME.Br. 20J. w.	/1	un
41	KR.Ar. 23J. m.	un	60'V+ 110'III-
43	VL.Wa. 33J. m.	/3/4	60'I,V+ 90'V,VII+
44	CB.He. 21J. m.	un	70'V- 90'III+
47	RÜ.Ul. 23J. m.	/1	70'V- 90'III+
48	SE.He. 23J. m.	/3/4	60'III,V+

Zeichen: λ = Wellenlänge:der kleinste Abstand zweier Teilchen, die gleiche Phase haben.
+ = Gipfel relativ erhöht
- = " " erniedrigt
weitere s.o.

TAB. 9

9 VERLAUFSSKONTROLLEN. ABLEITUNG NACH INSIDON
ZU VERSCHIEDENEN ZEITEN. Verhalten der Gipfelzeiten.
Angabe von Verkürzung und Verlängerung mit - und +
in 10er msec .

VERSUCH 23

Zeit	I	III	V	VII
20'			-1	-1
70'	-1	+1	-1+1	
85'		+1	+1	-1+1
100'		-1	+1	-1
120'	-1	-1	-1	-3

Versuch 25

Zeit	I	III	V	VII
40'	-1-1			
57'	-1		-1	
80'	-1-1			+2
90'	-1-1		+1	

VERSUCH 34

Zeit	I	III	V	VII
18'		+1	-1	
38'		-1	-1	
43'		+1	-1	-1
60'			-1	
78'		un		
90'		+1		-1

VERSUCH 37

Zeit	I	III	V	VII
18'		-1 +2		
		"un"		

VERSUCH 38

Zeit	I	III	V	VII
13'		+1		
30'	-1-1+2			+1
52'	-1-1		-3	
72'	-1			
90'	keine Veränd.			

VERSUCH 45

Zeit	I	III	V	VII
18'	-1			
37'	+1+1		+1	
65'	keine Veränd.			
90'				

VERSUCHE 24

37 "un"

46

VERSUCH 33 keine Veränd.

TAB. 10

6 VERLAUFSKONTROLLEN DER VERGLEICHSSERIE.

ABLEITUNG ZU VERSCHIEDENEN ZEITEN.

Verhalten der Gipfelzeiten. Angabe von verkürzung
und Verlängerung mit- und + in 10er msec .

VERSUCH 40

Zeit	I	III	V	VII
30'		+2	-2	
60'			-2	
90'		+1	-2	-2

VERSUCH 43

Zeit	I	III	V	VII
30'	keine Veränd.			
60'		-1	-2	+1
90'	keine Veränd.			

VERSUCH 44

Zeit	I	III	V	VII
35'	+1			
70'		+3		
90'	-1	+2	+2	+2+1

VERSUCH 47

Zeit	I	III	V	VII
20'			+1	
45'		-2	-1	-1
90'			-1	-1+1

VERSUCHE 41 "un"
48

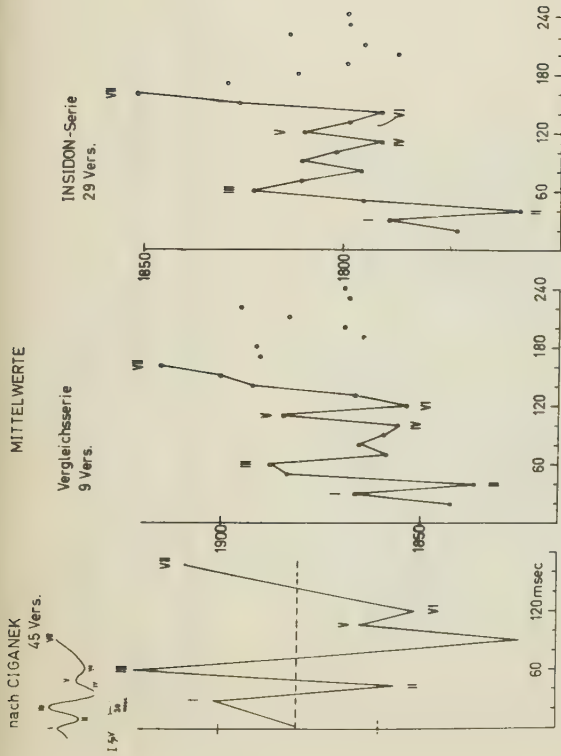


ABB. 1

Vergleich der Originalkurve von CIGANEK und ihrer Umzeichnung in unseren Maßstab mit den Mittelwertskurven von 9 Versuchspersonen aus der Vergleichsserie und 29 Versuchspersonen aus der INSIDON-Serie. Arithmetisches Mittel der jeweils ersten Blitzserien zu Versuchsbeginn.

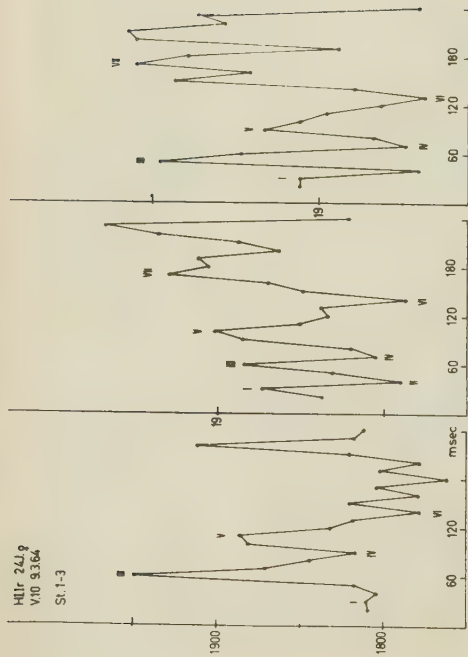


ABB. 2

Beispiel für unkonstante Reizantwort. In 3 aufeinanderfolgenden Serien von je 110 Blitzen Verhältnis der Gipfel zueinander nicht beurteilbar.

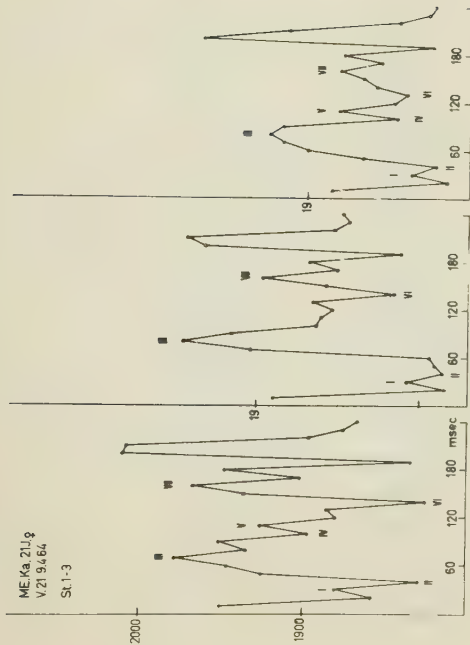
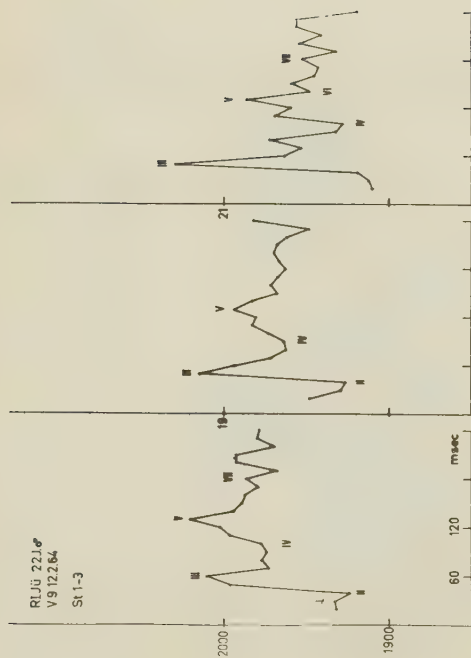


ABB. 3

Bei 3 aufeinanderfolgenden Serien von je 110 Blitzen
 HABITUATION: Spontanabnahme aller Gipfel. Selten !
 Beim Beurteilen der Gesamtamplitude berücksichtigen !



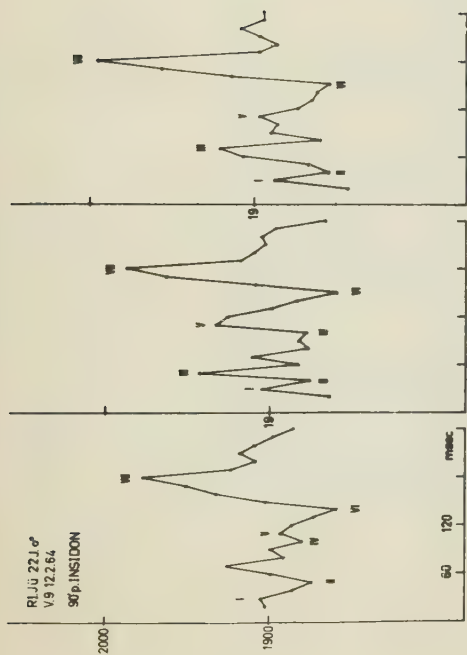
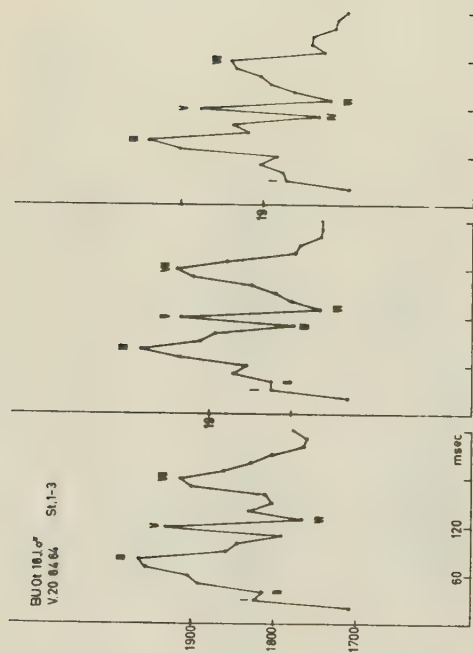


ABB. 4

3 Blitzserien vor und 90 Minuten nach Einnahme von 100mg INSIDON. Gesamtamplitude erhöht. Einzelne Gipfel: I+, III-, VII+. Darunter: im EEG registrierte RA.



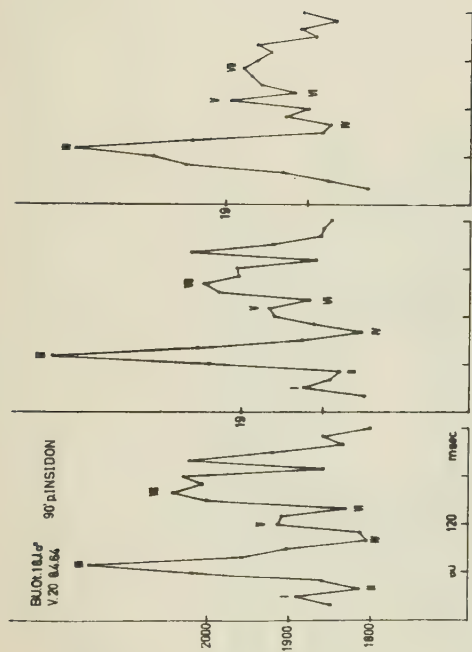
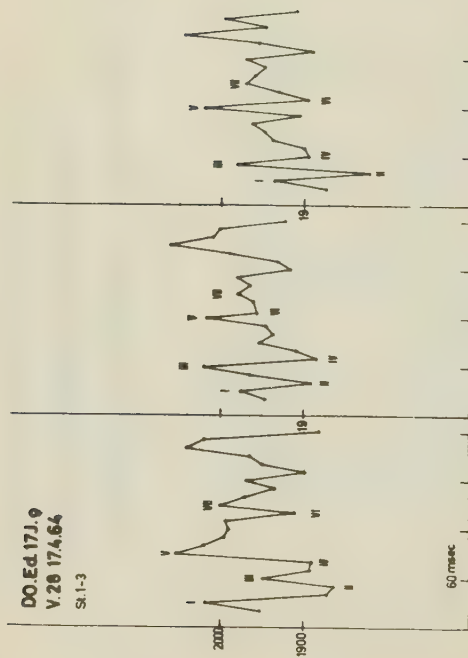


ABB. 5

Beispiel für konstante Gipfelzeiten. Gesamtamplitude
90' nach 100mg INSIDON erhöht.
Spontanhabitation in IV bis VII.



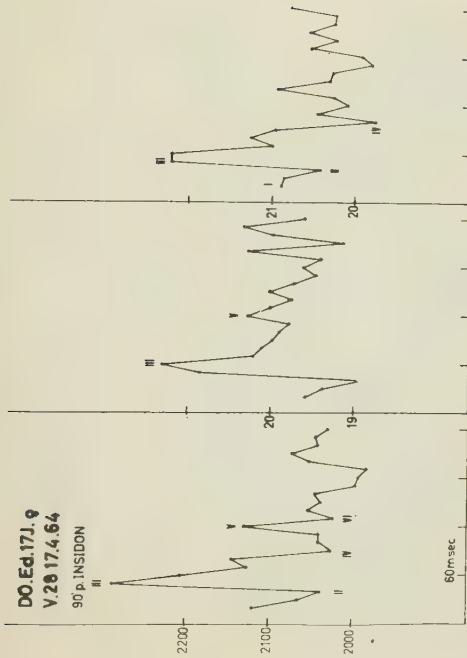
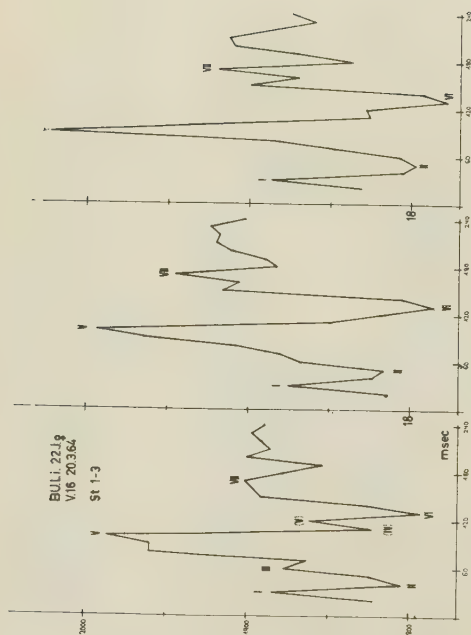


ABB. 6

Beispiel für unkonstante Gipfelzeiten.
Gesamtamplitude 90' nach 100mg INSIDON erhöht.
Einzelne Gipfel nach INSIDON: III+, VII- .



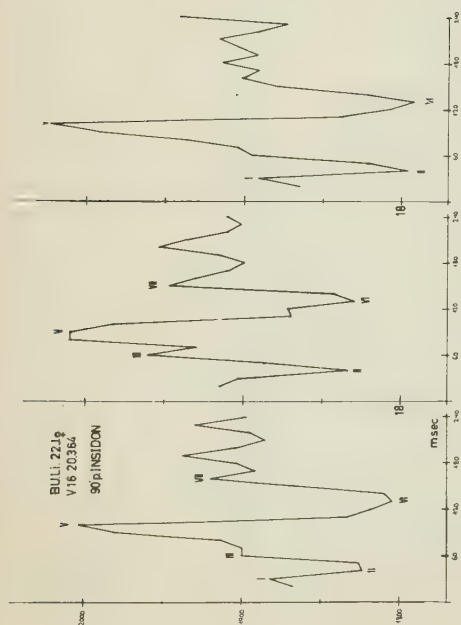
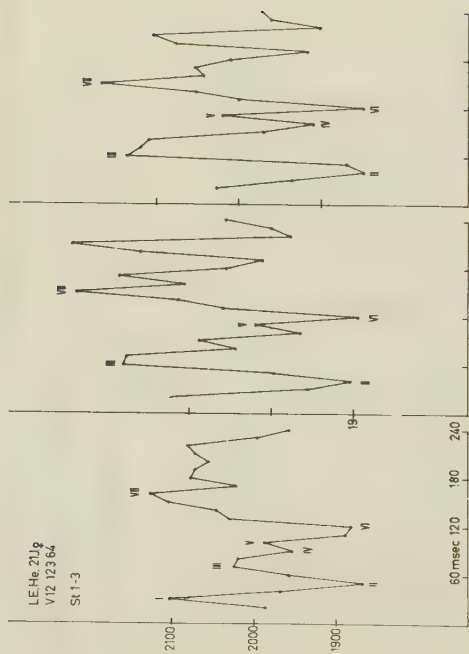


ABB. 7

90' nach INSIDON keine Veränderung der Gesamtamplitude
oder einzelner Gipfel.

Dominanz von Gipfel V. Seltener Reizantworten-Typ.



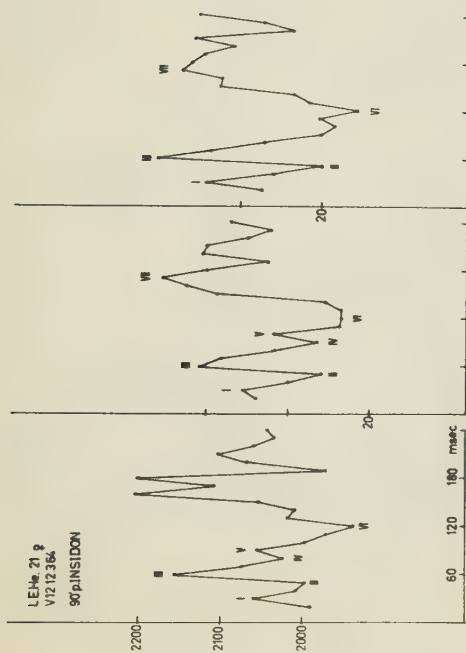
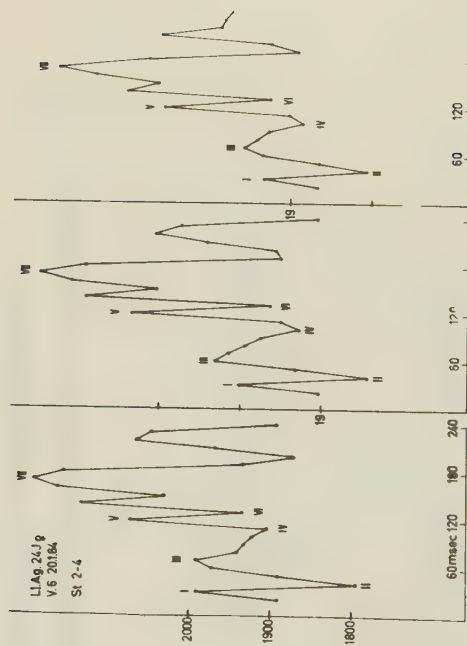


ABB. 8

90' nach INSIDON Erniedrigung der Gesamtamplitude.
Keine Veränderung einzelner Gipfel.
(ABB. 10 und 11 selbe Versuchsperson)



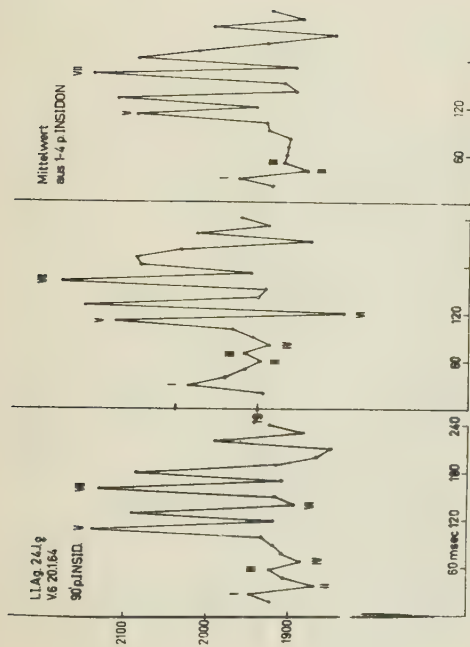
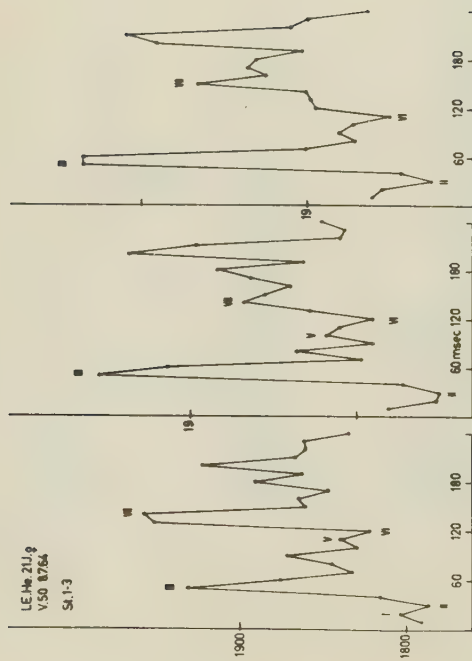


ABB. 9

90' nach INSIDON : Gesamtamplitude erniedrigt,
 besonders erniedrigt ist III,
 seltene Gipfeldoppelung (konstant) von 1-4 nach Insidon.
 Reizantworten-Typ: Dominanz von VII.



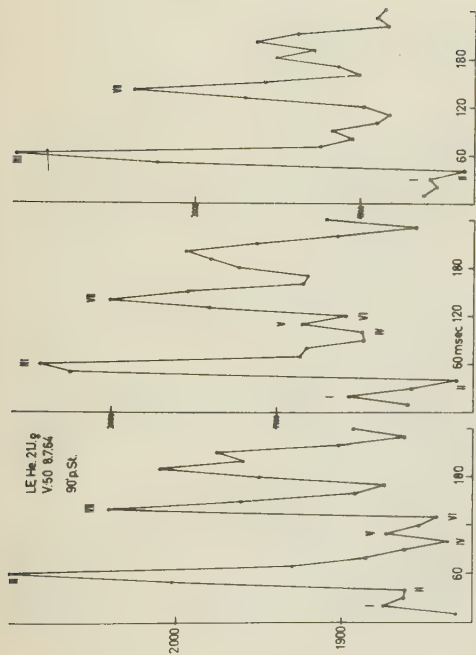
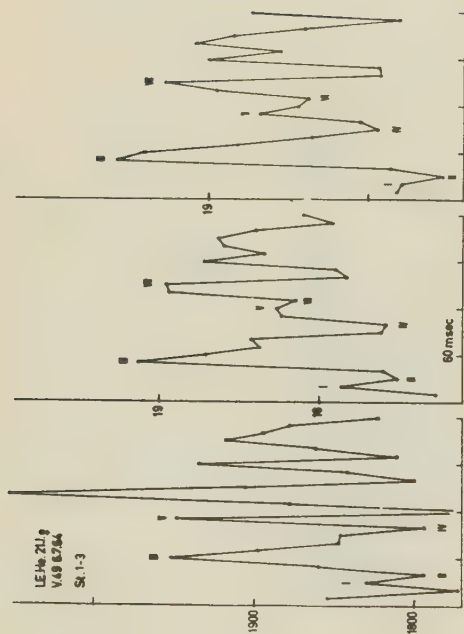


ABB. 10

Reizantwort bei St 1-3 unkonstant. Bei 90' p.St konstant.
Gesamtamplitude erhöht, keine Veränderungen einzelner Gipfel.
Siehe ABB. 11 und 8 - selbe Versuchsperson. Intraindivi-
duelle Variabilität der Reizantwort bei Ableitungen an
verschiedenen Tagen (Vergleiche VII!).



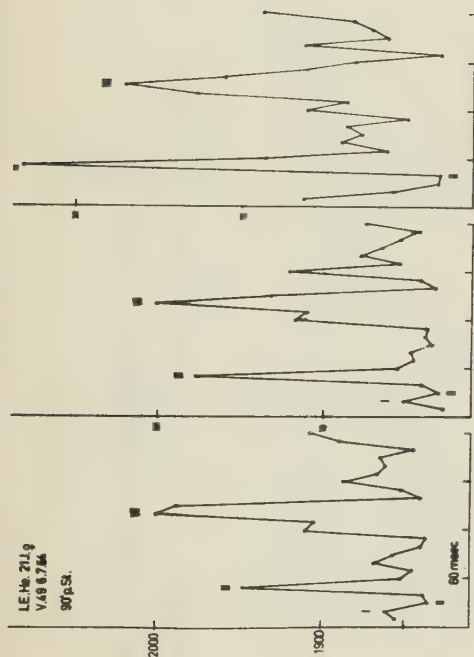
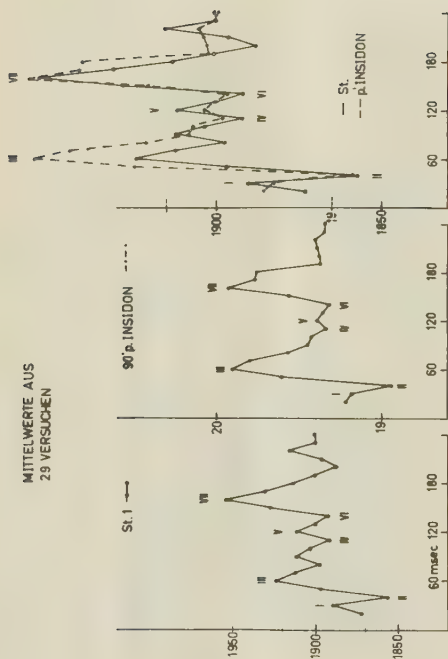


ABB. 11

90' nach den ersten 3 Blitzserien keine Veränderung der Gesamtamplitude. Einzelne Gipfel: III-, VII+ .
Beispiel für Notwendigkeit von 3 Blitzserien: Reizant-
worten von St 2 und St 3 vergleichbar, sowie 1 und 2
90'p.St . Je eine Serie weicht stark in ihrer Form von
den übrigen ab.



AEB. 12

Mittelwerte von 29 Versuchspersonen; im rechten Bildteil mit doppelter Überhöhung gezeichnet.

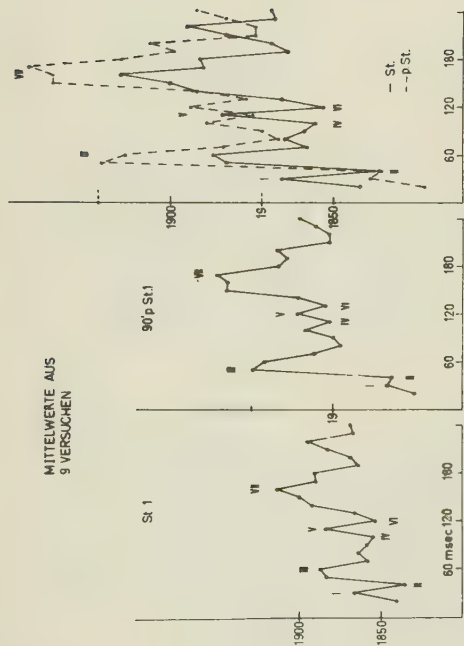


ABB. 13

Mittelwerte von 9 Versuchspersonen; im rechten Bildteil
mit doppelter Überhöhung gezeichnet.

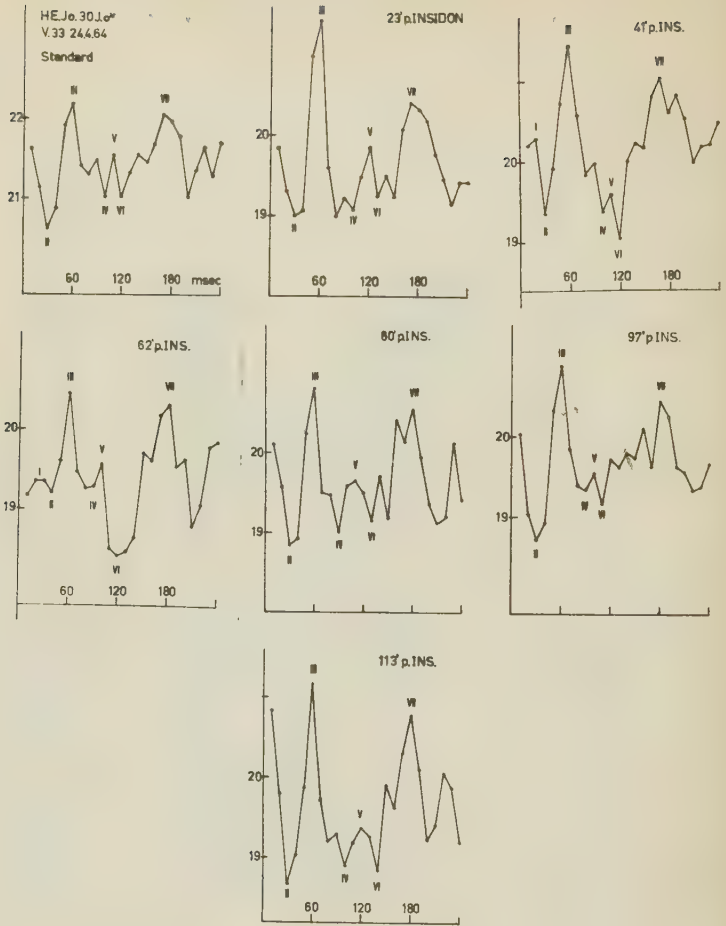


ABB. 14

Darstellung der jeweils ersten Blitserie vor und nach INSIDON über 113 . Konstante Reizantwort.

97' nach INSIDON Gesamtamplitude erhöht. (s.a. ABB. 19)

Keine wesentliche Formveränderung. Selten.

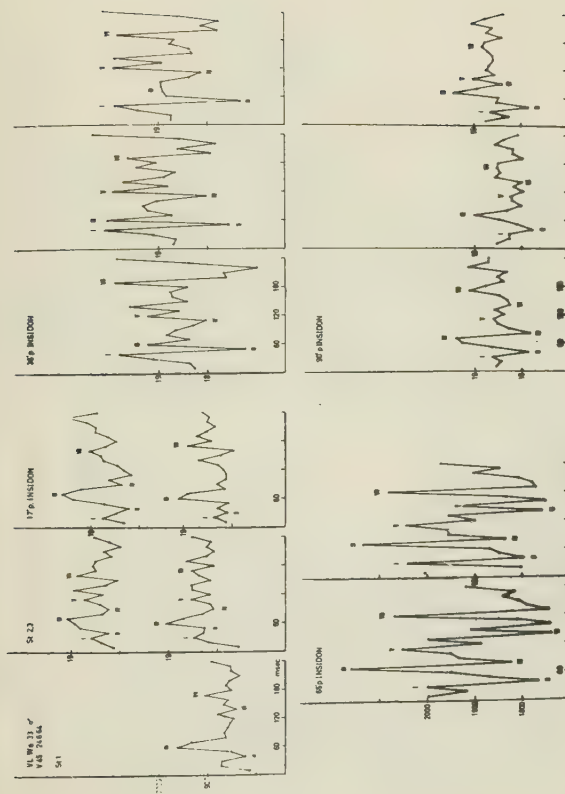


ABB. 15

Veränderung einzelner Gipfel nach INSIDON: Wechsel von I und III in der Dominanz. Klare Gesamtamplitude(s.a.ABB19)

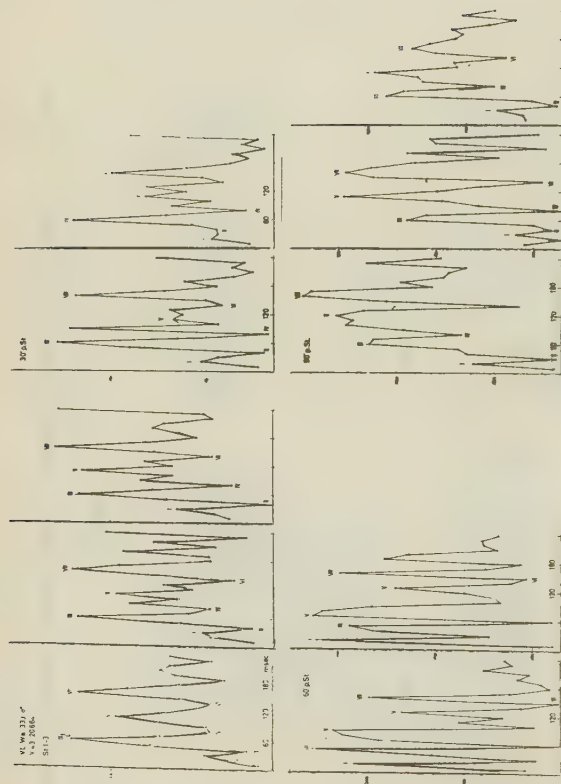


ABB. 16

Dieselbe Versuchsperson ohne INSIDON. Veränderungen einzelner Gipfel. Spontane Habituation nach 90' (30' ?).

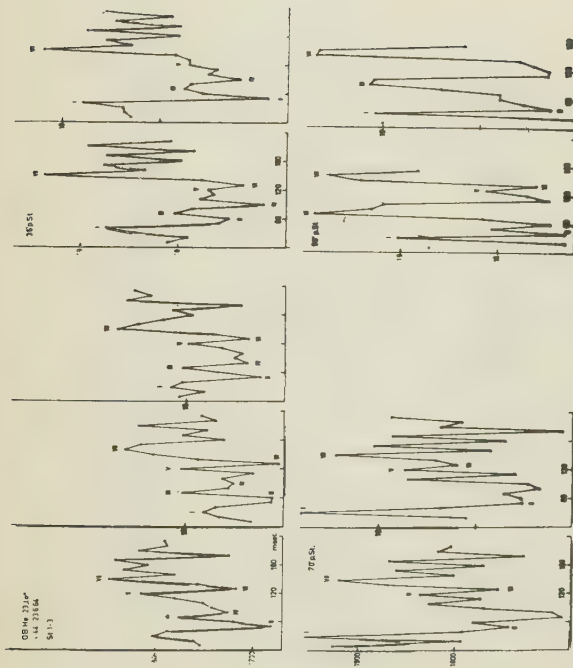


ABB. 17

Veränderung einzelner Gipfel, besonders I und III ("Primärantwort"). Kein INSIDON. Inallen Ableitungen Dominanz von VII.

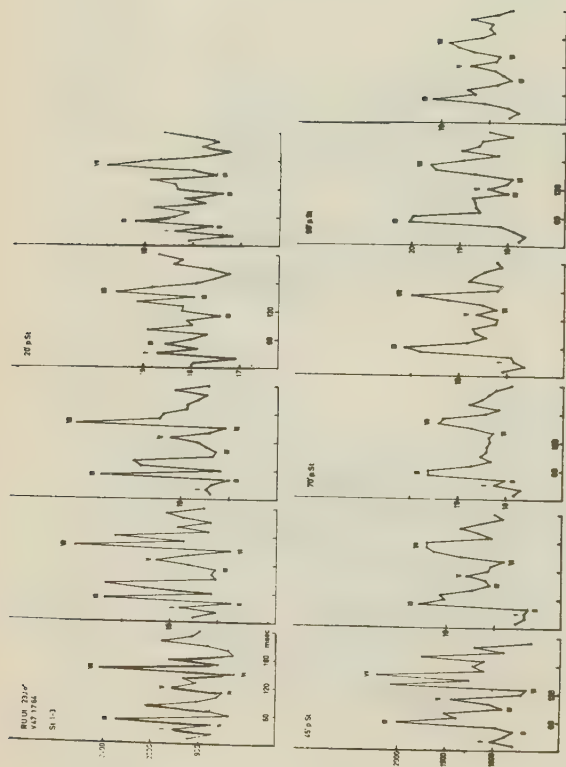


ABB. -18

Kein INSIDON. Zunehmende Vereinfachung der Reizantwort.

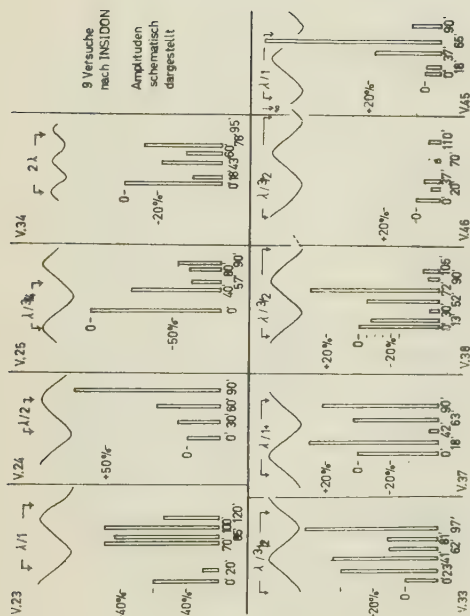
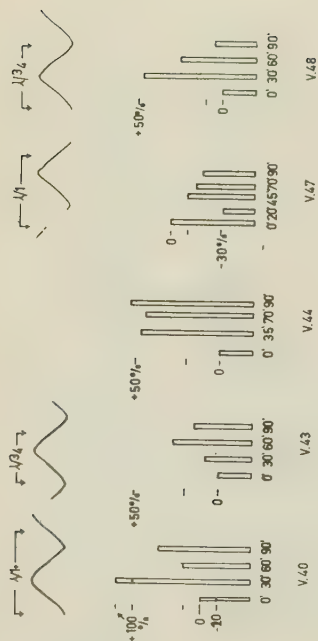


ABB. 19

Schematische Darstellung der Gesamtamplituden und ihrer prozentualen Schwankungen bei 9 Versuchspersonen nach INSIDON.



5 Versuche

Amplituden schematisch
dargestellt

ABB. 20

5 unbehandelte Versuchspersonen.

IX. L I T E R A T U R

=====

- 1 ADRIAN, E.D. and MATTHEWS, B.H.C.: The Berger Rhythm;
Changes from the Occipital Lobes in Man.
Brain, 57 (1934); 355 -385
- 1a ASSAEL, M., AUERBACH, E. and ROWE, H.: The Visual Evoked
Potential in Manic Depressive Psychosis. Excerpta
medica, Congr,ser., Int.Congr. of EEG and Clin.
Neurophys., 1965
- 2 BERGER, H.: Das Elektrenkephalogramm des Menschen (1. Mit-
teilung). Arch. Psychiat. 87 (1929), 527 - 570
- 3 BENTE, D.: Acute and Chronic Application of Psychotropic
Drugs. EEG Clin. Neurophysiol. 15 (1963), 134
- 4 BICKFORD, R.G., GALBRAITH, R.F. and JACOBSON, J.L.: The
Nature of Averaged Evoked Potentials Recorded from the
Human Scalp. EEG Clin. Neurophysiol. 15 (1963), 720-725
- 5 BICKFORD, R.G.: The Interaction of Averaged Multisensory
Responses Recorded at the Inion. EEG Clin. Neurophysiol.
17 (1964), 713
- 6 BRAZIER, M.A.B. and CASBY, J.U.: Crosscorrelation and
Autocorrelation Studies of Electroencephalographic
Potentials. EEG Clin. Neurophysiol. 4 (1952), 201 - 211
- 7 BURCH, N.R.: Automatic Analysis of the Electroencephalogram.
A Review and Classification of Systems. EEG Clin.
Neurophysiol. 11 (1959), 827 - 834
- 8 CERNACEK, J. and CIGANEK, L.: The Cortical Electroencephalo-
graphic Response to Light Stimulation in Epilepsy.
Epilepsia, 3 (1962), 303 - 314
- 9 CREUTZFELT, O., KUGLER, J., MOROCUTTI, C. and
SOMMERSMITH, I.A.: Corticale optische Reizantwort bei
Gesunden und Kranken. Vortrag gemeinsame Tagung der
Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen EEG-
Gesellschaften und der Sektion der Internationalen
Liga gegen Epilepsie, Zürich, 28. - 30.3.1963

- 10 DAWSON, G.D.: Central Responses to Electrical Stimulation of Peripheral Nerve in Man. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 10 (1947), 137 - 140.
- 11 DAWSON, G.D.: A Summation Technique for the Detection of Small Evoked Potentials. EEG Clin. Neurophysiol. 6 (1954), 65 - 84.
- 12 DONZALLAZ, E.-J.: Expérience clinique d'un nouveau produit à indication psycho-végétative l'Insidon en médecine pratique. Praxis 50 (1961), 1094.
- 13 DROHOCKI, Z.: An Electronic Integrator for the Automatic Measurement of Average Tension in the EEG. EEG Clin. Neurophysiol. 8(1956), 706.
- 14 EBE, M., MIKANI, T., AKI, M. and MIYAZAKI, M.: Electrical Responses Evoked by Photic Stimulation in Human Cerebral Cortex. Tohoku J. Exper. Med. 77 (1962), 352 - 372.
- 15 FINCKH, R. und KUGLER, J.: Eignung verschiedener Mittel für das Schlaf-Elektroencephalogramm. Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.), 14 (1964), 969 - 972.
- 16 GASTAUT, H.: Apport de l'électroencéphalographie à l'étude des médicaments du système nerveux cérébro-spinal. In MERCIER, F.: Les médicaments du système nerveux cérébrospinal. MASSON, Paris (1959), 1 - 25.
- 17 GRÜSSER, O.J., HELLNER, K.A. und GRÜSSER-CORNEHLS, U.: Die Informationsübertragung im afferenten visuellen System. Kybernetik, 1/5 (1962), 175 - 192.
- 17a HALBERG, F. et al.: Computer Techniques in the Study of Biologic Rhythms. In: Computers in Medicine and Biology. Annales of the New York Academy of Sciences, 115/2 (1964), 543-1140.
- 18 HELMCHEN, H. und KÜNKEL, H.: Befunde zur rhythmischen Nachschwankung bei optisch ausgelösten Reizantworten (evoked responses) im EEG des Menschen. Arch. Psychiat. Nervenkrankh. 205 (1964), 397 - 408.

- 19 HERRMANN, B.: Untersuchungen über den Stoffwechsel von 4 3-(5H-Dibenzo b,f azepin-5-yl)-~~propyl~~-1(2-hydroxy-äthyl)-piperazin-dihydrochlorid. Arzneimittel-Forsch. (drug res.) 14(1964), 219-221.
- 20 JASPER, H.H.: Discussion. EEG and Human Psychopharmacology Symposium in Conjunction with the Third World Congress of Psychiatry. EEG Clin. Neurophysiol. 15 (1963), 135.
- 21 JOUVET, M. et HERNÁNDEZ-PEON, R.: Mécanismes neuro-physiologiques concernant l'Habituatation, l'Attention et le Conditionement. In: Conditionnement et Réactivité en Électroencephalographie, herausgegeben von FISCHGOLD, H. und GASTAUT, H., MASSON, Paris (1957).
- 22 JUNG, R. und KORNHUBER, H.: Neurophysiologie und Psychophysik des visuellen Systems. Symposium Freiburg/Br. 28.8. - 3.9.1960. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961), 223-443.
- 23 KEIDEL, W.D.: Elektronisches Rechenwerk zur Mittelwertsbildung statistisch streuender periodischer bioelektrischer Potentiale. Zschr. Biol. 111/1 (1959), 54-66.
- 24 KOOI, K.A. and BAGCHI, B.K.: Observations on Early Components of the Visual Evoked Response and Occipital Rhythms. EEG Clin. Neurophysiol. 17 (1964) 638- 643.
- 25 KOLLER, Th.: Wirkungen zentral stimulierender Pharmaka auf die elektrische Aktivität der Netzhaut und des corticalen Sehzentrums. Dissert. Physiol. Institut Basel (1960).
- 26 KUHN, R.: Veränderungen der Symptomatik und des Verlaufs der Psychosen durch Medikamente, Phänomenologie und Psychodynamik des therapeutischen Vorganges. Vortrag 3. Weltkongress Psych. Montreal (1961).
- 27 LÖFFELMANN, A.: Die Reizantwort über der Sehrinde des Menschen. Inauguraldissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München (1964).
- 28 MORIN, G., GASTAUT, H. et al.: Variations du cycle

- d'excitabilité des aires réceptrices visuelles du Chat, sous l'effet d'agents pharmacodynamiques. J. Physiol. 43 (1951), 820-824.
- 29 PÖLDINGER, W.: Comparative Clinical Experience with Iminodibenzyl and Iminostilben-Derivates. Vortrag 3. Weltkongress Psychiat. Montreal (1961).
 - 30 PÖLDINGER, W.: Klinische Erfahrungen mit dem Iminostilben-derivat G 33040. Therapeutische Umschau 19 (1962), 492.
 - 31 PÖLDINGER, W. and SCHMIDLIN, P.: Index Psychopharmacorum. Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart (1963).
 - 32 SATTERFIELD, J.H. and CHEATUM, D.: Evoked cortical Potentials correlates of attention in Human Subjects. EEG Clin. Neurophysiol. 17 (1964), 456.
 - 33 SCHINDLER, W. und BLATTNER, H.: Über Derivate des Iminodibenzyls: Iminostilben-Derivate. Helv. chim. Acta, 44 (1961), 753.
 - 34 SCHMITT, W. und MEYER H.-H.: Zur Wirkung einiger Psychopharmaka bei Geistesgesunden und Psychosen. Vortrag 3. Weltkongress Psychiat. Montreal (1961).
 - 35 SCHMITT, W. et al. : Die Pharmakotherapie depressiver Psychosen mit einem neuen Iminostilbenderivat. Med. Klinik, 57 (1962), 49.
 - 36 SHAGASS, C., SCHWARTZ, M. and AMADEO, M.: Some Drug Effect on Evoked Cerebral Potentials in Man. J. Neuropsychiat. 3/1 (1962). Suppl.
 - 37 SHAGASS, C. and SCHWARTZ, M.: Psychiatric Correlates of Evoked Cerebral Cortical Potentials. Amer. J. Psychiat. 119/11 (1963).
 - 38 SHAGASS, C. and SCHWARTZ, M.: Cerebral Responsiveness in Psychiatric Patients. Arch. Gen. Psychiat. 8 (1963), 177 - 189.
 - 39 VAN STRAATEN, J. J.: Relation between the Secondary Optic Fibre System and the Centrencephalic System. Dissertat. Physiol. Institut Univ. Te Nijmegen (1963).

- 40 THEOBALD, W. et al.: Vergleichende pharmakologische Untersuchungen mit TOFRANIL, PERTOFRAN und INSIDON. Arch. Int. Pharmacodyn., 148/3-4 (1964), 560 - 596.
- 40a TÖNNIES, J.F.: EEG-Kurven-Analysator mit Erfassung der Zeitintervalle zwischen gleichen Potentialniveaus. Pflügers Arch. Physiol. 268 (1958/59), 70.
- 41 WERRE, P.F. and SMITH C.J.: Variability of Responses Evoked by Flashes in Man. EEG Clin. Neurophysiol. 17 (1964), 644-652.
- 42 WALTER, W.G.: An Automatic Low Frequency Analyser. Electronic Eng. 16 (1943), 8-13.
- 43 WALTER, W.G., DOVEY, V.J. and SHIPTON, H.: Analysis of the Electrical Responses of the Human Cortex to photic Stimulation. Nature, London, 158 (1946), 540 - 541.
- 44 WALTER, W.G.: Flimmerforschungsergebnisse. In "Das lebende Gehirn", Droemersch Verlagsanstalt Th.Knaur Nachf. München-Zürich (1963), 69 - 92.
- 45 WILSON, S. and OBRIST W.D.: Age Differences in EEG-Response to Visual Stimulation. EEG Clin. Neurophysiol. 17 (1964), 455.
- 46 WILSON, S. and OBRIST, W.D.: Evoked Cortical Potential Correlates of Attention in Human Subjects. EEG Clin. Neurophysiol. 17 (1964), 456.
- 47 ZWEIBARTH, H.: Die Reizantwort über der Sehrinde des Menschen bei Versuchen mit Hyperventilation, Karotis-kompression und Stickstoffbeatmung. Inaugural-Dissert. Ludwig-Maximilians-Universität München (1965).

Dem Leiter des EEG-Instituts,
Herrn Priv.-Doz. Dr. Johann Kugler, danke ich für
seinen Rat und das Thema, das ich in der herzlichen
Atmosphäre seines Instituts bearbeiten durfte.
Dankbar denke ich auch an die freundliche Unterstützung
der Sekretärin des Instituts, Frl. Inge Frank.

L E B E N S L A U F

=====

Ich, Rudolf FAHLBUSCH, wurde am 14. Juli 1940 in Hannover als Sohn des Dachdecker-Meisters Rudolf Fahlbusch geboren. Seit Ostern 1951 besuchte ich die Humboldtschule Hannover, ein neusprachlich-naturwissenschaftliches Gymnasium, das ich Ostern 1960 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Danach widmete ich mich dem Studium der Medizin an der Universität Göttingen, wo ich das Physikum ablegte, und an der Universität München, wo ich am 24.6.1966 die ärztliche Prüfung bestand.

